

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

Carcinoma de endometrio: análisis de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Identificación de los factores pronósticos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Tejerizo García

Directores

Jesús Salvador Jiménez López
José Manuel Hernández Garcíal

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**CARCINOMA DE ENDOMETRIO: ANÁLISIS DE LA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y DE LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL. IDENTIFICACIÓN DE LOS
FACTORES PRONÓSTICOS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Tejerizo García

Bajo la dirección de los doctores:

Jesús Salvador Jiménez López
José Manuel Hernández García

Madrid, 2012

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

PROF. DON JOSE MANUEL HERNANDEZ, Profesor Titular y Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "12 de Octubre" de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y DR. DON JESÚS SALVADOR JIMÉNEZ LÓPEZ, Profesor Asociado y Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología del Hospital "12 de Octubre" de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, HACEN CONSTAR: que leído el trabajo titulado: "CARCINOMA DE ENDOMETRIO: ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL. IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS", reúne, en efecto, las condiciones adecuadas para ser defendido como Tesis Doctoral, dado el interés, originalidad y actualidad del tema, lo correcto y adecuado de la planificación y metodología seguidas y lo apropiado de las conclusiones, que resultan coherentes con los objetivos planteado.

Fecha	13 de diciembre de 2011	Fecha	13 de diciembre de 2011	Fecha	
Firma		Firma		Firma	
D.N.I.	07741560J	D.N.I.	24136262Q	D.N.I.	

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA (7)

art. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre Dra. Dña. Pluvio Jesús Coronado Martín	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I. 06231176Q
Centro FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL CIINICO. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE.		
Nombre Dra. Dña. Blanca Sancho Pérez		D.N.I. 02844332Z
Centro FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL "12 DE OCTUBRE". UNIVERSIDAD COMPLUTENSE.		
Nombre		D.N.I.
Centro		

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO (3)

(Se deberá reflejar la aprobación de la admisión a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión Permanente del Consejo del Departamento de Obstetricia y Ginecología, acuerdan informar FAVORABLEMENTE la presentación del trabajo para Tesis Doctoral que ha realizado DON ALVARO TEJERIZO GARCIA.

Fecha 14 de diciembre de 2011 Firma



A Marina.

***“No basta saber, se debe también aplicar.
No es suficiente querer, se debe también hacer”.***

Johann Wolfgang Goethe (1749-1832)

Poeta y dramaturgo alemán.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración inestimable de un numeroso grupo de personas a las que quiero agradecer su ayuda.

Al Dr. Jesús S. Jiménez López, Jefe de Sección de la Unidad de Ginecología Oncológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre. Guía, maestro y amigo, por la dirección de este trabajo y su apoyo permanente.

Al Dr. José Manuel Hernandez García, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre, por su co-dirección y consejo continuo en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Dr. José Fermín Pérez-Regadera Gómez, Jefe de Sección del Servicio de Oncología Radioterápica, por permitirme acceder a sus archivos y a sus conocimientos.

A la Dra. Laura Marqueta Marqués, compañera y amiga, por su incondicional apoyo a lo largo de nuestra andadura profesional y en especial en la realización de este trabajo.

A la Dra. Sara Bartolomé Sotillos, por su inestimable ayuda en la recogida de datos.

A todos los miembros del presente y pasado de la Unidad de Endoscopia y Ginecología oncológica del Hospital 12 de Octubre: Dr. J.L. Muñoz Gonzalez, Dra. Concha Perez Sagaseta, Dra Carmen Alvarez Conejo, Dra. Cristina González Macho, Dra. Carmen Guillen Gámez, Dr. Gregorio López González, Dra Victoria Bravo Violeta, Dra Leticia Muñoz Hernando, Dr. José Miguel Seoane Ruiz, Dra Estela Lorenzo Hernando, Dra Gemma Vaquero, Dr. Francisco J. Corredera Hernandez, Dra. María Aznarez Alonso. Sin su quehacer diario a lo largo de los años no hubiera sido posible.

A Marina, por compartir conmigo su vida y ayudarme a disfrutar los buenos momentos y sobrellevar los malos. Sin ella es seguro que no lo hubiera conseguido.

A mi padre, Luis Carlos, por inculcarme la necesidad de ser mejor cada día como persona y como profesional.

A mi madre, Olga, por educarme, ayudarme, entenderme y en definitiva quererme cada día de mi vida.

A mis hermanos, Carlos y Laura, que me enseñaron a ser algo más responsable.

A todos mis amigos por todo lo que hemos pasado juntos.

Para terminar, quiero agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera hicieron posible la terminación de este trabajo de tesis y que no las he mencionado, gracias a todos.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE ENDOMETRIO	20
1.1.	Epidemiología	20
1.2.	Biología molecular y genética.....	23
1.2.1.	Estrógenos y carcinogénesis.....	23
1.2.2.	Alteraciones en proto-oncogenes y supresores tumorales.....	24
1.2.3.	Inestabilidad de Microsatélites.....	28
1.2.4.	Cáncer Endometrial Hereditario.....	29
1.2.5.	Cáncer Endometrial Esporádico.....	29
1.3.	Etiopatogenia y factores de riesgo.....	30
1.3.1.	Factores de Riesgo.....	31
1.4.	Lesiones precursoras.....	42
1.4.1.	Hiperplasia endometrial.....	42
1.5.	Anatomía Patológica.....	52
1.5.1.	Adenocarcinoma Endometriode.....	54
1.5.2.	Variedad con diferenciación escamosa.....	54
1.5.3.	Variedad vellosoglandular.....	54
1.5.4.	Variedad secretora.....	55
1.5.5.	Variedad ciliada.....	55
1.5.6.	Adenocarcinoma mucinoso.....	55
1.5.7.	Adenocarcinoma seroso.....	56
1.5.8.	Carcinoma de células claras.....	57
1.5.9.	Carcinoma Mixto.....	57
1.5.10.	Carcinoma de células escamosas.....	57
1.5.11.	Carcinoma de células transicionales.....	58
1.5.12.	Carcinoma de células pequeñas.....	58
1.5.13.	Carcinoma Indiferenciado.....	58
1.5.14.	Grado.....	58
1.6.	Clínica.....	60
1.7.	Diagnóstico.....	61

1.7.1.	Ecografía transvaginal.....	61
1.7.2.	Biopsia endometrial.....	63
1.7.3.	Cribado.....	64
1.8.	Estudio de extensión.....	66
1.8.1.	Marcadores tumorales:.....	66
1.8.2.	Pruebas de Imagen:.....	67
1.9.	Estadificación Quirúrgica.....	68
1.9.1.	Patrones de diseminación.....	68
1.9.2.	Procedimiento quirúrgico.....	73
1.9.3.	Grupos Tumorales de Riesgo.....	82
1.10.	Factores pronósticos.....	83
1.10.1.	Estadio y afectación ganglionar.....	83
1.10.2.	Invasión Miometrial y Grado Histológico.....	85
1.10.3.	Afectación segmento uterino inferior.....	86
1.10.4.	Histología.....	86
1.10.5.	Invasión del espacio vascular.....	88
1.10.6.	Edad.....	89
1.10.7.	Citología peritoneal positiva.....	89
1.10.8.	Grado nuclear.....	91
1.10.9.	Raza.....	91
1.10.10.	Tamaño tumoral.....	92
1.10.11.	Ploidia.....	93
1.10.12.	Receptores hormonales y marcadores biológicos.....	93
1.11.	Tratamiento.....	94
1.11.1.	Tratamiento quirúrgico.....	94
1.11.2.	Tratamiento Radioterápico.....	95
1.11.3.	Tratamiento Quimioterápico.....	97
1.11.4.	Tratamiento Hormonal.....	99
1.11.5.	Tratamiento según Grupos de Riesgo.....	100
1.11.1.	Tratamiento de la recidiva tumoral.....	107
1.11.2.	Tratamiento en grupos especiales.....	109

1.12.	Seguimiento del Carcinoma de Endometrio.	113
1.13.	Supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de endometrio.....	115
2.	OBJETIVOS.	127
2.1.	Objetivos principales.....	127
2.2.	Objetivos secundarios.	127
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	131
3.1.	Diseño del estudio.....	131
3.2.	Pacientes.....	131
3.2.1.	Criterios de inclusión.....	131
3.2.2.	Criterios de exclusión.....	131
3.3.	Ámbito geográfico.....	132
3.4.	Recogida de datos.....	132
3.5.	Variables del estudio.....	132
	Las variables recogidas para el estudio y su categorización fueron:.....	132
3.6.	Manejo de las pacientes.....	139
3.6.1.	Manejo preoperatorio.....	139
3.6.2.	Manejo quirúrgico.....	140
3.7.	Tratamiento adyuvante.....	143
3.7.1.	Radioterapia.....	143
3.7.1.	Quimioterapia.....	144
3.7.1.	Hormonoterapia.....	145
3.8.	Estadificación y tratamiento quirúrgicos insuficientes.....	145
3.9.	Seguimiento.....	146
3.10.	Análisis estadístico.....	146
3.10.1.	Análisis Descriptivo.....	146
3.10.2.	Análisis de la Recidiva tumoral y Supervivencia global.....	148
3.10.3.	Análisis de los factores asociados a la recidiva tumoral y a la supervivencia global.....	149
3.11.	Limitaciones del estudio.....	150
4.	RESULTADOS.....	155
4.1.	Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas.....	155
4.1.1.	Características de las pacientes.....	155

4.1.2.	Antecedentes Familiares.....	157
4.1.3.	Estudio de extensión.....	157
4.1.4.	Tratamiento	160
4.1.5.	Características tumorales.....	163
4.2.	Análisis de la recidiva tumoral.....	166
4.2.1.	Supervivencia libre de enfermedad.	170
4.2.2.	Factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad.	171
4.3.	Análisis de la mortalidad.....	200
4.3.1.	Supervivencia global.	203
4.3.2.	Factores asociados a la supervivencia global.	204
4.4.	Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad.	233
4.5.	Análisis multivariante	238
4.5.1.	Recidiva tumoral	238
4.5.2.	Mortalidad.....	239
5.	DISCUSION	243
5.1.	Análisis de la epidemiología de la población	243
5.2.	Análisis del estudio de extensión.	244
5.3.	Análisis del tratamiento.	246
5.4.	Análisis de las características tumorales.	250
5.5.	Análisis de la Supervivencia del Carcinoma de Endometrio.	253
5.5.1.	Análisis del porcentaje y localización de las recidivas.....	253
5.5.2.	Análisis del porcentaje de muertes.	255
5.5.3.	Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del tiempo.....	255
5.5.4.	Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de los factores de riesgo.	258
6.	CONCLUSIONES	290
7.	BIBLIOGRAFIA	296
8.	ANEXOS	335
8.1.	Índice de tablas	335
8.2.	Índice de ilustraciones	338

8.3. Abreviaturas340

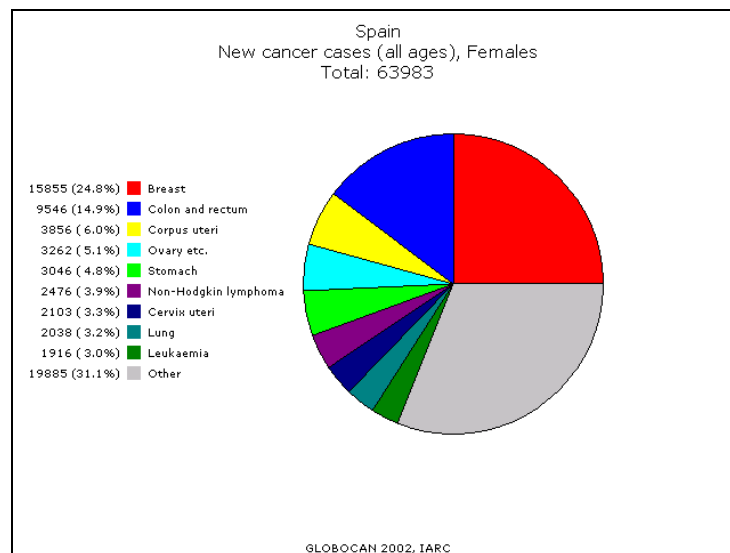
1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE ENDOMETRIO

1.1. Epidemiología

El carcinoma de endometrio es la patología maligna ginecológica más frecuente en países desarrollados por delante del cáncer de cérvix y la segunda en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 40.100 casos nuevos al año produciendo 7.470 muertes. Representa además, el 6% de los tumores malignos de la mujer y es la cuarta causa de cáncer en las mismas, después del de mama, pulmón y colon a nivel mundial y la tercera en España pasando por delante al de pulmón (figura 1). [1, 2].

Figura 1: *Tasa de incidencia de cáncer en España [2].*



Existen grandes diferencias en la incidencia de esta patología según la zona geográfica (tabla 1) (figura 2 y 3) [2]. Si observamos la tasa de incidencia ajustada por edad a nivel mundial 6,5 /100.000 y de las diferentes regiones geográficas se puede extraer que las tasas más altas se encuentran los países desarrollados, 13,6 /100.000, mientras que las más bajas se observan en los países en vías de desarrollo, 3,0 /100.000. España ofrece una tasa de incidencia ajustada por edad de 10,4/100.000 mujeres lo que la coloca cerca de los países con mayor incidencia aunque lejos de las cifras tan elevadas como Estados Unidos, 22,8 /100.000 o Canadá, 15,0 /100.000. Las tasas más bajas se encuentran en China 2,0 /100.000 o India 1,7 /100.000.

Tabla 1: *Incidencia ajustada por edad¹ del cáncer de endometrio por zonas geográficas [2].*

País / Región	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa Cruda	Ajustada por edad	Muertes	Tasa Cruda	Ajustada por edad	1-año	5-año
Mundo	198783	6.5	6.5	50327	1.6	1.6	183528	775542
Países desarrollados	136329	22.2	13.6	29104	4.7	2.5	128882	557449
Países subdesarrollados	62312	2.5	3.0	21182	0.9	1.0	54646	218093
Norte de Europa	10524	21.7	12.2	2208	4.6	2.1	9516	39535
Sur de Europa	15875	21.4	11.8	3612	4.9	2.2	14715	61681
Europa Occidental	21016	22.5	12.5	4554	4.9	2.1	20012	86701
Europa Oriental	29634	18.8	11.8	10139	6.4	3.6	27136	111580
Norteamérica	51574	31.9	22.0	6395	4.0	2.6	50202	223273
Este de Asia	20250	2.8	2.5	4701	0.6	0.6	18471	80014
España	3856	18.9	10.4	1109	5.4	2.4	3578	15168

¹ Edad ajustada al estándar mundial en casos por 100000.

Datos obtenidos del sitio de Internet de IARC: <http://www-dep.iarc.fr/>

Figura 2: *Tasa de incidencia mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer endometrio [2].*

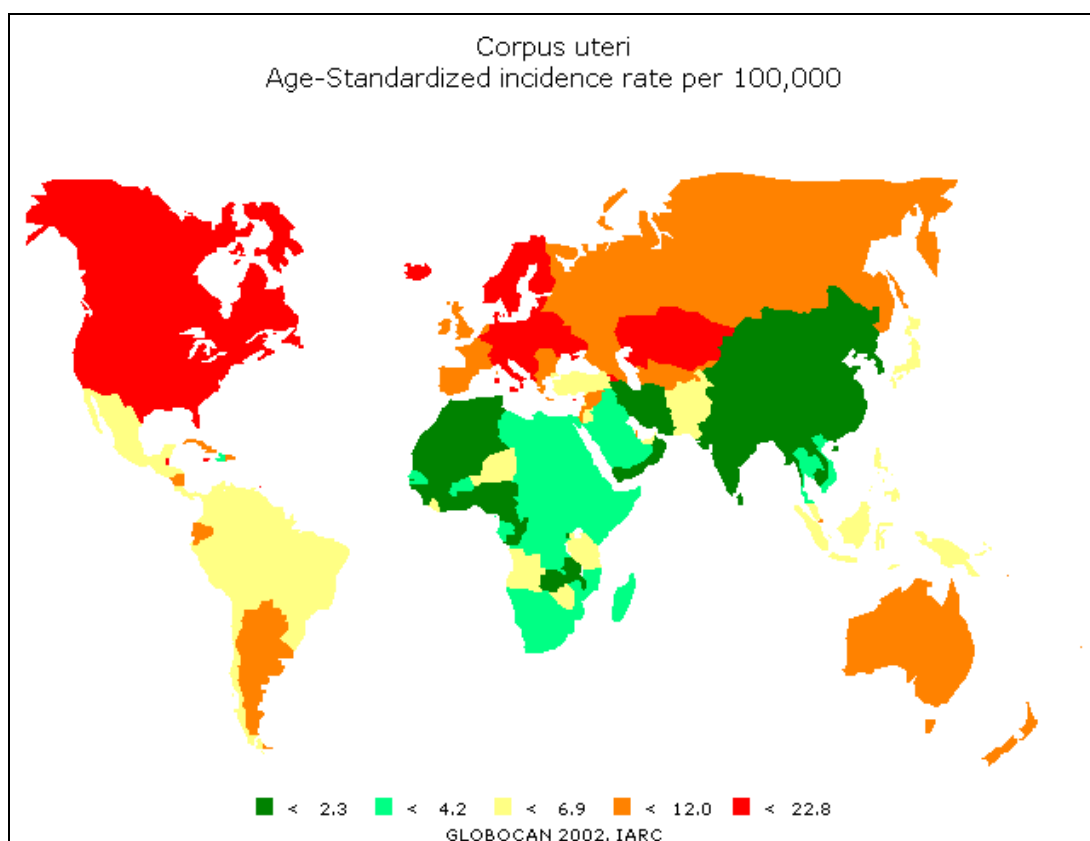
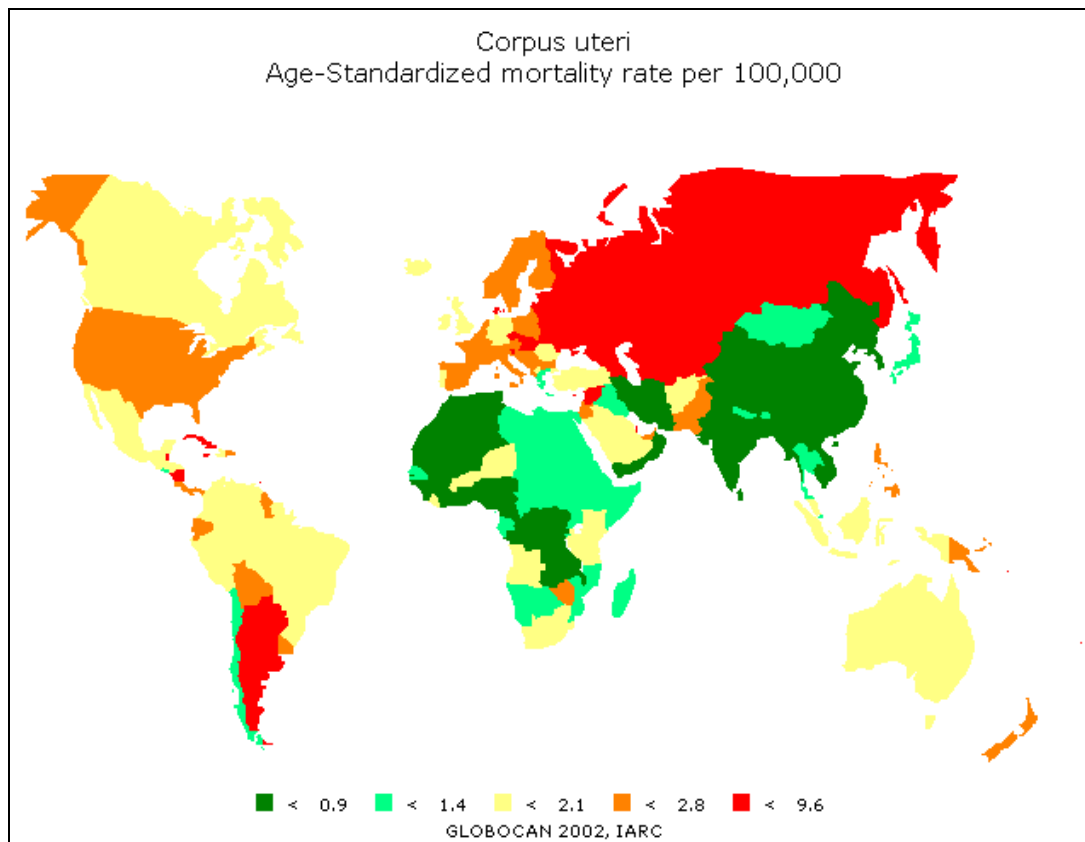


Figura 3: *Tasa de mortalidad mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer endometrio [2].*



En cuanto a la mortalidad, el carcinoma de endometrio se trata de una neoplasia con bajas tasas de mortalidad debido a su diagnóstico precoz. Sumado a este hecho la mortalidad del carcinoma de endometrio tiende a descender en los últimos años, fundamentalmente en países desarrollados [3, 4, 5], de tal manera que en Estados Unidos la mortalidad descendió un 66% entre 1950 y 1990 [6]. En este mismo país encontramos una tasa de mortalidad ajustada por edad de 2,6 /100.000, muy similar a la española, 2,4 /100.000. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad más altas a nivel mundial se encuentran en la zona del Caribe: Cuba (5,8 /100.000), Trinidad y Tobago (8,7 /100.000) o Jamaica (8.0 /100.000) y América central: Nicaragua (3,8 /100.000) o Belice (9,6 /100.000) [2].

En España la tasa de incidencia ajustada por edad, como ya se ha comentado, es de 10,4/100.000 según los datos más recientes EUROCIM (European Network of Cancer Registries 2003) y WHO Mortality Databank (1998-1999) [2], algo superior a los publicados por Parkin et al en 1997, correspondientes al período 1986-1992, en los que se hablaba de una tasa de incidencia de 9,6/100.000 mujeres año [7]. En cuanto a la

mortalidad se estima en 2,4/100.000 mujeres/año según los datos ya comentados durante el período 1998-1999 [2], muy similar a los datos aportados en periodos anteriores: 2,3/100.000 entre 1980 y 1984 [8], y 3,8/100.000 [9].

El carcinoma de endometrio se presenta durante los años reproductivos y menopáusicos, siendo más frecuente en edades por encima de los 50 años, mostrando un pico entre los 70 y 74 años, para descender después, estimándose que sólo 3-5% de los casos se dan antes de los 40 años [10,11] aunque hay autores que hablan de que un 20-30% de los casos se diagnostican antes de la menopausia [12]. . En España se estima que entre el 0,80 y el 1,52% de todas las mujeres desarrollarán un carcinoma endometrial antes de los 74 años (tasa acumulativa) [7].

1.2. Biología molecular y genética.

Los estudios epidemiológicos y clínicos de cáncer endometrial indican que hay dos tipos distintos de esta neoplasia maligna [13] que posteriormente se desarrollará pero cuyo concepto resulta fundamental para la comprensión de la biología molecular de estas identidades. El Tipo I o carcinoma endometrial se relaciona con la estimulación estrogénica continua sin oposición progesterónica [14] y, a menudo, se desarrollan sobre un fondo de hiperplasia endometrial. Afectan a edades más tempranas y ofrecen un mejor pronóstico. El Tipo II o carcinoma endometrial no endometriode, en los que se incluyen los tipos de carcinomas seroso papilares de alto grado y de células claras, son más agresivos y afectan por lo general a mujeres más mayores. No están normalmente relacionado con exceso de estrógenos, más bien provienen de un endometrio atrófico. En la práctica, no todos los cánceres pueden catalogarse claramente en uno de estos dos tipos, pero a menudo se observa que existen alteraciones específicas de los cánceres tipo I y II (Tabla 2).

1.2.1. Estrógenos y carcinogénesis.

Un aspecto primordial aún no resuelto en el conocimiento de la carcinogénesis endometrial es la función que desempeña la estimulación estrogénica sin oposición. Desde hace mucho tiempo se cree que los estrógenos pueden contribuir al desarrollo del

cáncer endometrial en virtud a su efecto mitógeno en el endometrio. Un índice más alto de proliferación como respuesta a los estrógenos puede aumentar la frecuencia de mutaciones espontáneas. Además, sin importar la causa, cuando hay daño genético la presencia de estrógenos facilita la expansión clonal. También se argumenta que los estrógenos pueden actuar como carcinógenos completos que favorecen a la carcinogénesis porque estimulan la proliferación y actúan como agentes iniciadores en virtud de sus metabolitos carcinógenos [15].

Tabla 2: *Alteraciones genéticas en los carcinomas endometriales [15].*

	Clase	Mecanismo	Frecuencia aproximada	Tipo I / II
Hereditarias				
<i>MSH2, MSH1, PMS1, PMS2, MSH6</i>	Reparación de DNA	Mutación	5%	I
Oncogenes Esporádicos				
<i>HER-2/neu</i>	Cinasa de tirosina	Amplificación/expresión excesiva	10%	II
<i>c-fms</i>	Cinasa de tirosina	Expresión excesiva	?	II
<i>K-ras</i>	Proteína G	Mutación	10-30%	I / II
<i>Catenina β</i>	Factor de transcripción	Mutación	10%	I
<i>c-myc</i>	Factor de transcripción	Amplificación/expresión excesiva	20-30%	?
Genes Supresores Tumorales				
<i>p53</i>	Factor de transcripción	Amplificación/expresión excesiva	20%	II
<i>PTEN</i>	Fosfatasa	Mutación/delección	40%	I
<i>MLH1</i>	Reparación de discrepancia	Metilación del promotor	10-20%	I
<i>CDC2</i>	Ciclo celular	Mutación/delección	15%	II

Extraída del libro de Berek JS, Hacker NF. Ginecología oncológica práctica. México, McGraw-Hill Interamericana. 2006.

1.2.2. Alteraciones en proto-oncogenes y supresores tumorales.

Las anomalías genéticas moleculares más comunes descritas en el carcinoma endometrial comprenden las alteraciones en los proto-oncogenes K-ras, Her2/neu, C-myc, c-fms y las alteraciones en los genes supresores tumorales PTEN y p53 [16]. Está demostrado que existen alteraciones de algunos oncogenes en el carcinoma endometrial pero en menor frecuencia que la desactivación de los genes supresores tumorales (Tabla 2).

1.2.2.1. Oncogenes.

- *Proto-oncogén K-ras.*

Los oncogenes *ras* sufren mutaciones en un punto de los codones 12, 13 o 61, lo cual da por resultado moléculas con activación constitutiva en muchos tipos de cánceres. Varios estudios confirmaron que el codón 12 de *K-ras* está mutado en el 10-20% de los adenocarcinomas endometriales primarios [17, 18, 19]. Otros autores han identificado mutaciones en *K-ras* en algunas hiperplasias endometriales [20], lo cual podría apoyar el hecho de que estas mutaciones ocurren más a menudo en los cánceres endometriales tipo I, sugiriendo que pudiera tratarse de un fenómeno relativamente temprano en el desarrollo de algunos de estos cánceres. Suelen ser tumores de peor pronóstico, en edades superiores a los 60 años y con mayor capacidad de metastatizar. Aún con todo su valor como factor pronóstico es todavía incierto [16].

- *Proto-oncogén HER-2/neu.*

El aumento en la expresión de la cinasa tirosina del receptor para *HER-2/neu* se observa en un 10 a 15 % de los cánceres endometriales [21, 22]. Berchuck et al. Demostraron que la sobreexpresión de la oncoproteína *HER-2/neu*, mediante técnicas de inmunohistoquímica, estaba asociada a una menor supervivencia y a una mayor tasa de recurrencias. No está clara su posible actuación como factor pronóstico en el cáncer endometrial: Satin et al. [23] mediante análisis multivariante reveló que la expresión alta era una variable independiente relacionada con la supervivencia baja. Los cánceres endometriales seroso-papilares tienen mayor frecuencia de expresión excesiva de *HER-2/neu*, y se planteó que esto podría representar un blanco terapéutico. Hasta ahora no hay evidencia de que la herceptina (anticuerpo contra *HER-2/neu*) tenga beneficio terapéutico en el cáncer endometrial [24], aunque este mismo autor muestre el éxito de este tratamiento en dos pacientes con cáncer de endometrio avanzado y recurrente con sobreexpresión del gen *HER-2/neu*. Por el contrario, otros autores [20,25] comentan que el grado de expresión del gen *HER-2/neu* no está relacionado de manera significativa con las variables de factor de pronóstico en el cáncer endometrial: estadificación FIGO, histología tumoral, invasión miometrial, grado de diferenciación y estado ganglionar. Si parece indicar que el estado de amplificación de *HER-2/neu* puede tener un uso potencial en la identificación de pacientes con elevado riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de mal pronóstico.

- Proto-oncogén *c-myc*.

Entre los factores de transcripción nuclear para la estimulación de la proliferación, la amplificación de los miembros de la familia *myc* son los que se vinculan más a menudo con el desarrollo de cánceres humanos [15]. *C-myc* se expresa en el endometrio normal [26] con mayor intensidad en la fase proliferativa pero aun no se ha podido demostrar alteraciones en este gen en neoplasias de endometrio. De acuerdo con varios estudios es probable que *myc* esté amplificado en un porcentaje de los cánceres endometriales [27-29]. En uno de estos trabajos, Monk et al. investigó la expresión de *c-myc* conjuntamente con la expresión de *HER-2/neu* en una serie de 37 tumores endometriales de diferentes tipos histológicos, concluyendo que la activación del *c-myc* era más común y además se asociaba a tumores más indiferenciados [27].

- Proto-oncogén *c-fms*.

El oncogén *fms* codifica una cinasa tirosina que sirve como receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Se descubrió que la expresión de *fms* en los cánceres endometriales se relaciona con la etapa avanzada y con la invasión profunda miometrial [30,31]. *Fms* y su ligando (M-CSF) casi siempre se expresan de manera conjunta en los cánceres endometriales, por lo que se supuso que esta pareja ligando-receptor podría mediar una vía autocrina de estimulación del crecimiento [32], posibilidad que se ve apoyada por el hecho de que las concentraciones séricas de M-CSF son elevadas en pacientes con cáncer endometrial [15].

- β -catenina.

La cadherina E es una glucoproteína transmembrana que se ocupa de la adhesión entre células. La disminución de su expresión en las células cancerosas se relaciona con mayor capacidad de invasión y potencial metastático. La β -catenina es una proteína multifuncional que forma un complejo macromolecular con la cadherina E, junto con otros productos uniéndose al citoesqueleto celular interviniendo en el correcto funcionamiento de las uniones celulares y la adhesión celular. Se han encontrado mutaciones en β -catenina en varios tipos de cáncer, incluidos el hepatocelular, de próstata y endometrial [15]. La mutación de β -catenina ocurre en 10 a 15% de los cánceres endometriales y son característicos de los tumores endometrioides (tipo I). Se asocia a mal pronóstico y corta supervivencia [20]. También se ha visto relacionada con hiperplasias atípicas.

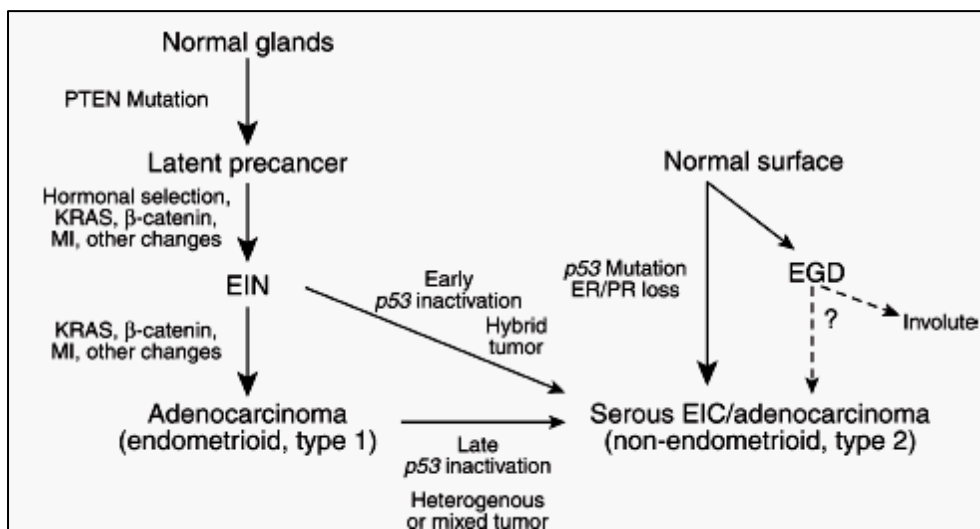
1.2.2.2. Genes supresores tumorales.

- *Gen supresor tumoral p53.*

El gen *p53*, también denominado “guardián del genoma” es un gen supresor tumoral de control de proliferación. La desactivación del gen supresor tumoral *p53* está entre los fenómenos genéticos más frecuentes en el cáncer endometrial [33]. Se ha visto que *p53* se encuentra mutado y sobreexpresado en estadios avanzados de neoplasias de endometrio, relacionado con peor pronóstico [34], y que podría ser utilizado como marcador de diagnóstico de carcinoma endometrial de alto grado [35]. La expresión exagerada ocurre en cerca del 10% de los tumores en etapa I/II y en 40% de los que se encuentran en etapas III/IV [36]. Este hecho, unido a que en raras ocasiones se observen mutaciones en el gen *p53* en hiperplasias endometriales [16,37], parece indicar que estas mutaciones sean fenómenos tardíos en el desarrollo de cánceres endometriales tipo endometriode. Otra hipótesis es que la mutación tardía del gen *p53* pudiera desarrollar un carcinoma endometrial tipo II agresivo, mal diferenciado o seroso papilar, sin pasar por una fase de hiperplasia y que se acompaña por una diseminación rápida de la enfermedad [38] (Figura 4).

- *Gen supresor tumoral PTEN.*

El *PTEN* es un gen tumoral localizado en el cromosoma 10 (10q23-24) que codifica para una proteína fosfatasa con actividad dual Y y S/T quinasa. Su función es modular la tasa de división de las células y permitir la apoptosis. Las mutaciones del gen supresor tumoral *PTEN* se observan en el 10-50% de los cánceres endometriales [39]. Incluso, otros autores, indican que está presente en hasta el 83% de los tumores que están precedidos de una fase premaligna histológica diferenciada [40]. Las mutaciones de este gen se relacionan con rasgos histológicos endometrioides, etapas iniciales y comportamiento clínico favorable [41]. Se han encontrado mutaciones en el gen en 20% de las hiperplasias endometriales, lo que apunta a que se trata de un fenómeno temprano en el desarrollo de algunos cánceres endometriales tipo I endometrioides [15] (Figura 4).

Figura 4: *Carcinogénesis en el carcinoma endometrial.*

Extraído de *Current Clinical Oncology: Molecular Pathology of Gynecologic Cancer Endometrial carcinogenesis*. George L. Mutter 2006.

1.2.3. Inestabilidad de Microsatélites.

Los microsatélites son secuencias repetidas de DNA que se encuentran a lo largo del genoma. La falta de reparación en los apareamientos erróneos de bases de DNA se detecta en estas secuencias, y por eso se convierten en inestables [20]. Aproximadamente un 20% de los carcinomas endometrioides esporádicos de cualquier grado muestran un fenotipo molecular compatible con la inestabilidad de microsatélites [42]. Esta inestabilidad de microsatélites es la propensión a desarrollar cambios en el número de elementos repetidos si lo comparamos con el tejido normal debido a errores en la reparación del DNA durante la replicación. Existen estudios que concluyen que la inestabilidad de microsatélites es una anomalía genética común del carcinoma endometrial y parece ser más frecuente en el subtipo endometriode [43]. La inestabilidad de microsatélites es raro, menor a un 5%, en los cánceres no endometrioides, dónde el primer defecto genético se da a nivel del gen p53 en etapas precoces [20] (Figura 4).

La inestabilidad de microsatélites se puede observar en lesiones precancerosas, siendo un evento precoz de la carcinogénesis de las neoplasias endometriales debido a la inactivación de proteínas intranucleares del sistema de reparación nuclear (MSH-2, MLH-1, MSH-6).

1.2.4. Cáncer Endometrial Hereditario.

Cerca del 5% de los cánceres endometriales se desarrolla en mujeres con una fuerte predisposición hereditaria secundaria a mutaciones en la línea germinal en genes vinculados con la reparación del DNA en el contexto del síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis o síndrome de Lynch (CCHSP) [15]. Junto con el cáncer de colon existe mayor incidencia de varios tipos de cáncer, en particular en carcinoma de endometrio en las mujeres siendo éste la neoplasia maligna más frecuente fuera del colon. Otras localizaciones son ovario, gástrico y biliar. La mayoría de los casos del síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis se deben a la inestabilidad de microsatélites con alteraciones en MSH2 y MSH1, aunque también se relacionan con alteraciones en MSH6 y en PMS1 Y PMS2 [44,45] (Tabla 2). El riesgo de que una mujer con síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis desarrolle un carcinoma de endometrio está entre el 27% y el 71%, pudiendo incluso superar al de colon en mujeres con este síndrome (24-52%). El riesgo de cáncer de ovario está entre el 3 y el 13% [45].

Las características clínicas de los cánceres endometriales en el contexto de un síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis son similares a la mayoría de los cánceres esporádicos: tipo endometriode, bien diferenciado y suele ser diagnosticados en estadios tempranos, siendo su supervivencia aproximadamente del 90% [46-48]. Destaca que la edad promedio de detección unos diez años antes que los esporádico, generalmente en mujeres premenopáusicas [47,49].

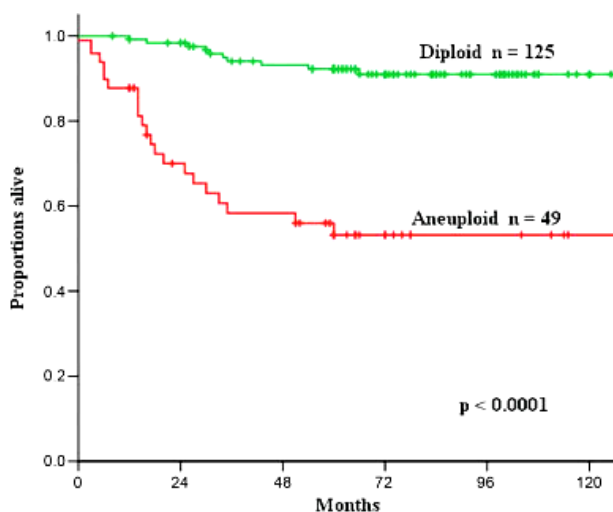
1.2.5. Cáncer Endometrial Esporádico.

Mediante estudios citogenéticos se han detectado grandes alteraciones cromosómicas en los cánceres endometriales, entre las que se puede citar los cambios en el número de copias de cromosomas específicos [50]. Los estudios de hibridación genómica comparativa demostraron áreas de pérdida y ganancia cromosómica, tanto en cánceres como en hiperplasias atípicas [51,52]. Existe una relación entre las cifras altas de alteraciones cromosómicas en la hibridación genómica comparativa y las características clínicas más agresivas [53].

Entre el 70 y el 80% de los carcinomas de endometrio tienen un contenido diploide normal. Se observa aneuploidía en el 20-30% de los casos relacionándose con estadios avanzados, grado adverso, características histológicas no endometrioides y baja

supervivencia [54,55] (Figura 5). Susini et. [55] al estableció mediante análisis multivariante que la ploidía es un factor independiente para la supervivencia y concluyó que la presencia de ADN aneuploide en el cáncer endometrial identifica los casos de alto riesgo frente a los considerados de bajo riesgo en relación con el estadio y el grado de diferenciación.

Figura 5: Probabilidad de supervivencia a diez años en 174 años con carcinoma endometrial según la ploidía [55].



Extraído de Susini T et al. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: DNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):882-90.

1.3. Etiopatogenia y factores de riesgo.

En 1983 Bokhman [56] llamó la atención sobre la existencia de dos tipos citogenéticas muy diferentes de carcinoma de endometrio:

- a. Tipo I, generalmente bien diferenciado, se suele presentar cercano a la menopausia y que representa el 60-70% del total. Estas pacientes tienden a tener factores de riesgo como obesidad, nuliparidad, hiperestrogenismo endógeno o exógeno, diabetes mellitus e hipertensión.
- b. Tipo II, poco diferenciado, de inicio en edades más avanzadas, a veces son seroso-papilares o de células claras, generalmente más agresivos, con

receptores hormonales negativos y que representa el 30-40%. Estas pacientes suelen ser múltiparas, y no suelen tener un incremento en la prevalencia de obesidad, diabetes o hipertensión.

Tabla 3: *Tipos etiopatogénicos del carcinoma de endometrio [56].*

Características clínico-patológicas	Tipo I	Tipo II
Terapia estrogénica sin oposición o antecedentes de anovulación crónica	Presente	Ausente
Estado menopáusico	Perimenopausia	Postmenopausia
Asociación hiperplasia	Sí	No
Grado histológico	Bajo	Alto
Invasión miometrial	Mínima	Profunda
Subtipos histológicos	Endometriode	Seroso-papilar, células claras
Cambios genéticos (mutación p53)	Infrecuente y de aparición tardía	Habituales y presentes desde el inicio
Comportamiento	Estable	Progresivo

Extraído de Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983 Feb;15(1):10-7.

1.3.1. Factores de Riesgo

Nuestro conocimiento actual sobre el carcinoma de endometrio sólo nos permite identificar los factores de riesgo en pacientes con carcinomas tipo I o endometriode [57] que serán los que se expongan a continuación. Como se ha comentado, la etiología de este tipo de carcinoma endometrial pasa por un exceso de estrógenos, exógenos o endógenos, en ausencia de una adecuada exposición a progestágenos [58,59,60,61]. La exposición exógena de estrógenos incluye la terapia hormonal sustitutiva y el tamoxifeno, mientras que la exposición endógena vendría dada por obesidad, ciclos anovulatorios o tumores secretores de estrógenos.

Tabla 4: Factores de riesgo para cáncer endometrial con su riesgo relativo[57].

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo (RR)
Edad avanzada	-
Terapia estrogénica sin oposición	2 a 10
Menopausia tardía (después de 55 años)	2
Nuliparidad	2
Síndrome de ovario poliquístico (anovulación crónica)	3
Obesidad	2 a 4
Diabetes mellitus	2
Menarquia temprana	-
Tumores secretores de estrógenos	-
Historia familiar de cáncer de endometrio, ovario, mama o colon	-
Síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis	22 a 50 % riesgo a lo largo de la vida
Tamoxifeno	2/1000

Datos adaptados de Smith, RA, von Eschenbach, AC, Wender, R, et al. American Cancer Society Guidelines for Early Endometrial Cancer Detection: Update 2001.

1.3.1.1. Factores reproductivos y menstruales.

- Paridad.

En estudios epidemiológicos el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial está relacionado de manera inversa con la paridad. Según distintos autores, el riesgo relativo se sitúa en 2-3 para mujeres nulíparas [62-72]. En algunos de estos estudios queda patente el marcado descenso del riesgo asociado a un alto número de embarazos a término. En la actualidad existe otra tendencia no demostrada en la que se postula que la nuliparidad por si sola no parece incrementar el riesgo de cáncer endometrial. Esta asociación podría ser debida por la alta frecuencia de ciclos anovulatorios en mujeres no fértiles. Diferentes estudios hablan de la asociación entre infertilidad y cáncer de endometrio [67,72,74] aunque la literatura no apoya el incremento de riesgo relativo por este motivo. No se ha demostrado la influencia de la edad del primer o último parto la existencia de embarazos incompletos [3].

- Edad menarquia y menopausia.

Un inicio temprano de la menstruación es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio en varios estudios. La menopausia tardía parece establecer una relación menos consistente para el desarrollo de la neoplasia [73,74,75,76]. El mecanismo que parece apoyar esta relación es la estimulación prolongada de estrógenos sin la protección progesteronica.

1.3.1.2. Obesidad.

La incidencia de cáncer endometrial es mayor en mujeres obesas [77]. Renehal et al en un meta-análisis de 19 estudios prospectivos que incluían más de 3 millones de mujeres constató que cada incremento del índice de masa corporal (IMC) en 5 (kg/m^2) incurría en un aumento significativo en el riesgo relativo de desarrollo de carcinoma endometrial (RR 1,59; IC 1,50-1,68) [78]. La explicación son los altos niveles de estrógenos endógenos debidos a la conversión de androstenediona en estrona y de la aromatización de los andrógenos en estradiol, ambos a nivel de la grasa periférica. Parece que el riesgo de desarrollar un carcinoma endometrial no está relacionado con la distribución de la grasa periférica [79,80]. Además en las mujeres obesas existe una disminución de los niveles de SHGB y resistencia a la insulina lo que puede contribuir a incrementar el riesgo de carcinoma de endometrio [81,82].

Por otro lado, un índice de masa corporal elevado también está asociado con un incremento del riesgo de muerte por cáncer endometrial. La magnitud de este riesgo se ve ilustrado por un estudio prospectivo de cohortes en el que se siguieron 495.477 mujeres durante 16 años (1982-1998) en el Cancer Prevention Study II [83]. El riesgo relativo de muerte por cáncer endometrial de aquellas pacientes con un $\text{IMC} \geq 40$ era de 6,25 comparado con mujeres con IMC normal (18.5 – 24.9 kg/m^2). Paradójicamente, entre las mujeres obesas diagnosticadas de carcinoma endometrial, aquellas con un IMC mayor de 40 tienen más tendencia a tener estadios I o histología bajo grado de la enfermedad frente a mujeres con un IMC menor a 30 [84]. Este hecho parece deberse a la tendencia de las mujeres con IMC superior a 40 a mostrar cánceres histológicamente menos agresivos (endometrioide frente a seroso papilar o células claras) [77].

1.3.1.3. Alteraciones hormonales.

Como ya se ha comentado, los estrógenos estimulan la actividad endometrial pudiendo producir alteraciones a este nivel sin la necesaria contraposición de la progesterona. En las siguientes situaciones se produce, por distintos motivos, una alteración del natural equilibrio estrógeno-progestágeno:

- Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).
- Anticonceptivos hormonales.
- Tamoxifeno.
- Exceso Estrógenos endógenos.
- Anovulación crónica.

– *Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS).*

La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos sin añadir progesterona incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma.

En el caso de la hiperplasia endometrial se ha demostrado que tras la administración de estrógenos solos durante un año el 20 – 50% de las pacientes desarrollan hiperplasia [85, 86, 87, 88].

Varios estudios han mostrado un incremento en la incidencia de carcinoma endometrial en pacientes con THS con estrógenos sin oposición, con un riesgo relativo de entre 3.1 y 15 dependiendo de los autores [89, 90, 91, 92, 93]. El riesgo está directamente relacionado con la dosis y la duración del tratamiento. Varios de estos autores sugieren que el carcinoma endometrial que se desarrolla en estas pacientes es menos agresivo [94] y tienen mejor pronóstico, quizá debido a que son diagnosticados precozmente. Otros autores identifican un riesgo aumentado de metástasis [95].

El exceso de riesgo de desarrollo de hiperplasia y/o carcinoma endometrial puede ser reducido significativamente mediante la administración concomitante de progestágenos [91, 92, 96, 97].

Comino et al [91, 92] realizó una revisión del tema llegando a las siguientes conclusiones:

El tratamiento hormonal sustitutivo no antagonizado por gestágenos:

- Aumenta el riesgo de adenocarcinoma de endometrio de forma directamente proporcional a la dosis y duración, siendo de aproximadamente 10, a los diez años de tratamiento ininterrumpido, aunque ya aumenta a partir de los 6 meses de tratamiento.
- Dicho riesgo aumenta tanto si el tratamiento es continuo o interrumpido cíclicamente, y permanece elevado al menos 5 años tras su interrupción.
- Al parecer dicho aumento de riesgo es superior en mujeres delgadas y fumadoras.
- No obstante los cánceres de endometrio aparecidos bajo terapia hormonal sustitutiva suelen tener mejor pronóstico que los aparecidos en mujeres sin dicho tratamiento, debido, en parte, a que se diagnostican en estadios más precoces.

El tratamiento hormonal sustitutivo compuesto por estrógenos y gestágenos:

- Elimina el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio ocasionado por el THS, siempre que la dosis de gestágeno sea suficiente.
- Se estima que la dosis mínima, en pauta cíclica, debería ser de 10 mg/día de medroxiprogesterona o equivalente, durante al menos 12 días del ciclo; en pauta combinada con 5 mg/día sería suficiente.

– *Anticonceptivos orales.*

El uso de anticonceptivos orales combinados reduce el riesgo de desarrollar carcinoma endometrial entre el 50 y el 80% [98, 99, 100]. En un estudio clásico, mujeres que utilizaron píldoras anticonceptivas combinadas durante al menos 12 meses tenían un riesgo relativo de carcinoma endometrial de 0.6 (IC 95% 0.3-0.9) comparadas con las que no las tomaban [101]. El efecto protector persiste al menos 15 años después de dejar de consumirlos. El efecto protector se debe al gestágeno que suprime la proliferación endometrial. Otros autores hablan de que las formas secuenciales de anticonceptivos orales parece que aumentan algo el riesgo, riesgo que decrece a medida que aumenta la duración de uso, estimándose en un 11.7% por año [3].

– ***Tamoxifeno.***

El tamoxifeno se trata de un inhibidor competitivo de la unión del estrógeno a su receptor aunque genera una actividad agonista parcial. Ha sido usado en la terapia hormonal adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. La acción específica del tamoxifeno en los distintos tejidos sobre los que actúa es bien conocida, suprimiendo el crecimiento celular a nivel de la mama, pero sin embargo, estimulando la proliferación endometrial. El uso de tamoxifeno ha estado ligado desde el principio al desarrollo de patología endometrial tanto benigna como maligna [156]: miomas, pólipos [101,102,103], hiperplasia endometrial [101,104] y tumores endometriales [106,107].

Efectivamente el uso de tamoxifeno está asociado con un incremento del riesgo de carcinoma endometrial. En un informe actualizado del estudio P-1 con siete años de seguimiento, 53 casos de cáncer endometrial en grupo con tamoxifeno frente a 17 en el grupo placebo (tasa de riesgo de 3.28) [108]. Además hubo cuatro casos de sarcoma uterino, tres de ellos en el grupo con tamoxifeno. De los 70 carcinomas endometriales, 67 estaban localizados en el cuerpo uterino (estadio 1).

Encontramos una tasa de riesgo similar para carcinoma endometrial (2.7) en un meta-análisis de 32 estudios clínicos aleatorizados controlados en los cuales el brazo de tratamiento contenía tamoxifeno que era comparado con un brazo control de características similares [106].

Además se demuestra que el desarrollo de carcinoma endometrial aumenta con los tratamientos prolongados [109,110] y disminuyen tras su finalización [111].

Algunos estudios de seguimiento a largo plazo han descubierto una incidencia aumentada de sarcomas uterinos, particularmente en tumores mixtos mullerianos malignos [112,113].

– ***Exceso Estrógenos Endógenos.***

Una excesiva conversión endógena de los precursores adrenales en estrona y estradiol por los adipocitos y la producción endógena de estrógenos por parte de los tumores funcionantes de ovario está asociado a un incremento del riesgo de carcinoma endometrial siendo la primera opción más frecuente que la segunda [77]. Varios estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar un cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas está correlacionado con niveles elevados de estrógenos y de

andrógenos así como disminución en los niveles circulantes de la hormona transportadora de hormonas sexuales (SHBG) [114,115,116].

– *Anovulación Crónica.*

Muchas mujeres con anovulación crónica tienen una adecuada cantidad de estrógenos biológicamente activos debido a estrógenos que se producen en la grasa periférica a partir de andrógenos circulantes en ausencia de una función ovárica normal; el problema en estas pacientes es la no existencia de una normal producción de progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual. El ejemplo clásico es el de una paciente con un síndrome de ovario poliquístico. Estas mujeres tienen una constante estimulación estrogénica pudiendo desarrollar hiperplasias endometriales e incluso, en algunos casos, cáncer endometrial. De hecho, la mayor parte de los carcinomas endometriales que se desarrollan en mujeres jóvenes aparecen en el contexto de un síndrome de ovario poliquístico [117].

1.3.1.4. Hábitos y Factores dietéticos.

Se han estudiado diversos aspectos de la dieta en relación con el cáncer de endometrio sin alcanzar ningún dato concluyente. Históricamente se ha establecido que una dieta excesiva en calorías, especialmente en grasas y proteínas conlleva una discreta elevación del riesgo de cáncer endometrial. Un ensayo aleatorizado en el que el grupo de intervención reducía el porcentaje de calorías en un 8-11% durante un periodo superior al seis años no demostró una reducción significativa en la incidencia de cáncer endometrial tras ocho años de seguimiento [118]. Los estudios epidemiológicos sobre el efecto de la dieta en el carcinoma endometrial han aportado resultados contrapuestos. Por el contrario parece que la alta ingesta de vegetales se asocia a la reducción del riesgo. No existe suficiente evidencia para poder realizar ninguna recomendación en cuanto al cambio de dieta para reducir el riesgo de cáncer endometrial [77].

En cuanto al alcohol, su consumo se asocia a niveles elevados de estrógenos. Estudios epidemiológicos generalmente no han encontrado asociación entre la ingesta de alcohol y cáncer de endometrio [119,120,121].

Fumar se asocia a un descenso en el riesgo de cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas. El efecto en pacientes premenopáusicas es incierto. Existen datos

epidemiológicos que sugieren que fumar estimula el metabolismo hepático de los estrógenos, produciendo una disminución en la incidencia de alteraciones endometriales [77].

El efecto de la actividad física sobre el riesgo de desarrollar cáncer endometrial no está claro. Algunos estudios observacionales han sugerido que pueda tener un efecto protector [122,123,124], pero en otros casos no [125]. Algunos mecanismos biológicos han sido propuestos para explicar la posible asociación entre los niveles altos de actividad física y la reducción del riesgo de carcinoma endometrial; éstos incluyen la disminución de la obesidad, cambios favorables a nivel inmunitario y en los niveles de las hormonas sexuales y los factores de crecimiento [126].

El uso prolongado de suplementos de fitoestrógenos en la postmenopausia durante más de 5 años se ha asociado a un incremento en la recurrencia de hiperplasia endometrial [127]. Este hecho no debe confundirse con el uso de extractos de soja administrados en dieta en la etapa premenopausica que parece mostrar cierto grado de protección frente a carcinoma endometrial [128,129,130]

1.3.1.5. Edad.

El carcinoma endometrial generalmente aparece en mujeres postmenopáusicas (edad media 60 años). Aproximadamente, el 20 % son diagnosticados en mujeres premenopáusicas, y en un 5 – 10% de estas mujeres son menores de 40 años [77], e incluso ha sido descrito en mujeres por debajo de los 30 años. La probabilidad global de desarrollar un carcinoma endometrial desde el nacimiento hasta los 39 años es de aproximadamente 0.05% [11].

Las características de las mujeres jóvenes con cáncer endometrial se muestran en algunos estudios.

- Serie de 1531 pacientes con adenocarcinoma endometrial en la que el 12 % era menor de 50 años (188/1531). Estas pacientes presentaban una serie de características en común: obesidad (56 % presentaban un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), hipertensión y diabetes (ambos 23%) [131].
- Serie de 396 mujeres con carcinoma endometrial. Las pacientes menores de 45 años tenían mayor frecuencia frente a las mayores de 65 años de histología

endometrial (95 frente 79%), estadio IA (64 frente 26%) y tumores grado 1 (48 frente 20%). Los tipos histológicos seroso-papilar y células claras aparecieron en el 5% de las jóvenes frente a un 21% de pacientes de mayor edad. El IMC medio de las pacientes jóvenes fue de 40.3 kg/m² [132].

- Estudio prospectivo de 100 mujeres menores de 50 años con carcinoma endometrial mostró que el 9% de las mismas portaban mutaciones del Síndrome de Lynch [133].

1.3.1.6. Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

Las mujeres con diabetes mellitus e hipertensión muestran un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma endometrial. La comorbilidad de factores, principalmente la obesidad, explican en su mayor parte dicha elevación del riesgo [80], pero varios estudios han encontrado efectos independientes [58,134-141]. El riesgo de desarrollar carcinoma endometrial es superior en la diabetes mellitus tipo 2 que en la tipo 1. La hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y algunos factores de crecimiento deben jugar un papel importante en el crecimiento y desarrollo endometrial, siendo ésta un área de investigación activa [135,142,143,144].

1.3.1.7. Predisposición Familiar y Genética.

La tendencia familiar a desarrollar carcinomas endometriales esporádicos ha sido sugerida en parientes de primer grado [145,146,147,148], aunque no se han identificado de manera consistente los genes involucrados [77].

Otras asociaciones familiares con el cáncer endometrial incluyen:

- ***Síndrome de Cáncer de Colon Hereditario Sin Poliposis.***

El síndrome Lynch se caracteriza por la presencia de cáncer hereditario colorectal sin poliposis y un riesgo alto de tumores del extracolónicos, siendo el más común el carcinoma endometrial (hasta un 43 % de las mujeres de 70 años lo sufren en familias afectadas) [149]. Entre el 5 y el 9% de las pacientes con cáncer endometrial menores de 50 años de edad presentan mutaciones de reparación asociadas al Síndrome de Lynch [132,150]. Otras posibles localizaciones de tumores en familias con el síndrome son el ovario, el estómago, el intestino delgado, el sistema hepatobiliar, y uréter o pelvis renal.

Aproximadamente en el 50 por ciento de las mujeres que portan mutaciones del síndrome de Lynch, el cáncer endometrial o el ovárico precedió al desarrollo de cáncer colon en 11 y 5.5 años respectivamente por término medio [151].

- **Cáncer de Mama.**

Un antecedente de cáncer de mama es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer endometrial, en parte porque ambas enfermedades comparten algunos factores de riesgo como la obesidad o la nuliparidad. En un estudio, las mujeres con una historia de cáncer de mama que desarrollaron cáncer endometrial tuvieron una proporción significativamente superior de tumores serosos que las mujeres sin historia de cáncer de mama, 13/43 (24%) versus 120/1112 (11%) [152].

- **BRCA.**

No está claro si el BRCA1, íntimamente relacionado con el cáncer de mama, juegue un papel en el desarrollo del cáncer endometrial. En estudio de cohortes multinacional con 11,847 portadoras de la mutación para el BRCA1 demostró una asociación con un riesgo aumentado significativamente, aunque pequeño de cáncer uterino (RR 2.65, IC 95% 1.69-4.16) [153]. Los datos de una serie retrospectiva no mostraron riesgo aumentado [154], mientras que otra prospectiva sugería que el riesgo de cáncer endometrial fue significativamente elevado sólo en pacientes con la mutación BRCA que tomaban tamoxifeno [155]. Por otro lado parece aumentar el riesgo de parecer un carcinoma seroso-papilar en los portadores de la mutación BRCA [77].

1.3.1.8. Alteraciones moleculares.

Como ya se ha expuesto, existen alteraciones moleculares que generan predisposición a desarrollar cáncer de endometrio. En resumen se puede decir:

- **K-ras:** El K-*ras* está mutado en el 10-20% de los adenocarcinomas endometriales primarios [17, 18, 19]. Suelen ser tumores de peor pronóstico, en edades superiores a los 60 años y con mayor capacidad de metastatizar.

- **HER-2/*neu*:** la sobreexpresión de la oncoproteína HER-2/*neu*, mediante técnicas de inmunohistoquímica, está asociada a una menor supervivencia y a una mayor tasa de recurrencias. Los cánceres endometriales seroso-papilares tienen mayor frecuencia de expresión excesiva de HER-2/*neu*. El estado de amplificación de HER-2/*neu* puede tener

un uso potencial en la identificación de pacientes con elevado riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de mal pronóstico.

- ***C-myc***: En uno de estos trabajos, Monk et al. investigó la expresión de *c-myc* conjuntamente con la expresión de HER-2/*neu* en una serie de 37 tumores endometriales de diferentes tipos histológicos, concluyendo que la activación del *c-myc* era más común y además se asociaba a tumores más indiferenciados [27].

- ***C-fms***: la expresión de *fms* en los cánceres endometriales se relaciona con la etapa avanzada y con la invasión profunda miometrial [30,31].

- ***β-catenina***: La mutación de β -catenina ocurre en 10 a 15% de los cánceres endometriales y son característicos de los tumores endometrioides (tipo I). Se asocia a mal pronóstico y corta supervivencia [20].

- ***p53***: El p53 se encuentra mutado y sobreexpresado en estadios avanzados de neoplasias de endometrio, relacionado con peor pronóstico [34], y que podría ser utilizado como marcador de diagnóstico de carcinoma endometrial de alto grado [35].

- ***PTEN***: Las mutaciones del gen supresor tumoral PTEN se observan en el 10-50% de los cánceres endometriales [39]. Las mutaciones de este gen se relacionan con rasgos histológicos endometrioides, etapas iniciales y comportamiento clínico favorable [41].

- ***Inestabilidad de Microsatélites***: Aproximadamente un 20% de los carcinomas endometrioides esporádicos de cualquier grado muestran un fenotipo molecular compatible con la inestabilidad de microsatélites [42].

Tabla 5: Resumen de los factores de riesgo en el cáncer de endometrio.

Factores que aumentan riesgo	Factores que disminuyen riesgo
Edad avanzada	Anticonceptivo Hormonales
Exposición continua a estrógenos sin oposición de progesterona	Gran multiparidad
Menopausia tardía, menarquia temprana	Tabaco
Síndrome metabólico: Diabetes mellitus, obesidad	Actividad física
Nuliparidad	Ingesta en la dieta de fitoestrógenos
Síndrome de ovario poliquístico (anovulación crónica)	
Tamoxifeno	
Historia de cáncer de mama	
Síndrome familiar de cáncer de colon sin poliposis	
Antecedente de primer grado de cáncer de Endometrio	
Alteraciones moleculares: k-ras, HER-2/neu, c-myc, c-fms, β -catenina, p53, PTEN, inestabilidad microsátélites	

1.4. Lesiones precursoras.

Como ya se ha expuesto, una alta proporción de los cánceres endometriales son estrógeno dependientes y se desarrollan asociados a una situación de hiperestronismo. Las lesiones precursoras de este tipo de cáncer son las hiperplasias endometriales.

1.4.1. Hiperplasia endometrial.

El significado del término hiperplasia endometrial es objeto de una confusión importante. Durante muchos años se sugirió que la hiperplasia endometrial indica la representación histológica del proceso continuo entre el endometrio proliferativo normal y el adenocarcinoma in situ [157]. Esta teoría se basa en los estudios que Gusberg y Kaplan publicaron por primera vez en 1963 [158]. En esta obra los autores informaron que un 20% de las pacientes a las que se practicó una histerectomía con hiperplasia tenían un adenocarcinoma concurrente y casi un 12 % de las restantes desarrolló un carcinoma

de endometrio, con un seguimiento medio de 5.3 años. Concluyeron que el riesgo de cáncer era más alto en pacientes con hiperplasia endometrial que en quienes no la presentaban y que 10 años más tarde el riesgo acumulado de cáncer se aproximaba al 30%.

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histológico. Se caracteriza por la proliferación de glándulas del endometrio dando como resultado una mayor proporción de glándulas frente a estroma de lo observado en un endometrio normal [157]. Las glándulas proliferadas pueden cambiar su tamaño y forma y pueden mostrar atipia citológica, lo cual puede progresar a cáncer endometrial o coexistir con él. La hiperplasia endometrial resulta de la estimulación estrogénica crónica sin oposición de progesterona.

1.4.1.1. Clasificación.

En la actualidad son conocidas más de veinte clasificaciones de hiperplasia endometrial intentando siempre evaluar y establecer una correspondencia entre la morfología de la lesión y su capacidad evolutiva.

La OMS propuso clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, clasificación que ha sido ampliamente utilizada en la clínica y aceptada por muchos autores. Pero es en 1992 cuando la International Society of Gynecological Pathologists y el Comité de Tumores Endometriales de la OMS [158] deciden modificar la clasificación anterior y define los siguientes tipos de hiperplasia:

1. Hiperplasia simple: Se evidencia un incremento glandular y del estroma, aunque con predominio del crecimiento epitelial sobre el estromal

2. Hiperplasia compleja: El crecimiento epitelial empieza a hacerse independiente del estroma, imponiéndose o predominando sobre éste. El patrón glandular se hace complejo y anárquico.

3. Hiperplasia atípica: Sobre una hiperplasia simple o compleja, el epitelio adopta características anormales.

Dicha sociedad científica rechazó el término de Carcinoma *in situ* por la ausencia de consenso en sus criterios histológicos y también se recomendó la suspensión de los términos: hiperplasia adenomatosa, hiperplasia atípica y adenomatosa atípica. En la clasificación, la hiperplasia simple incluye la hiperplasia quística y lesiones con ligero o

moderado grado de agrupación glandular, mientras que la hiperplasia compleja es reservada para las lesiones con marcada densidad y complejidad glandular. Esta clasificación aún es ampliamente utilizada hoy en día por su fácil reproducibilidad y la relación con la capacidad evolutiva de las distintas hiperplasias.

A pesar de este esfuerzo para crear un esquema de clasificación pronóstico usando la arquitectura glandular / estromal y la presencia o ausencia de células atípicas, es ampliamente descrita la significativa variabilidad interobservador entre patólogos revisando las mismas muestras [159-162]. Lo más complicado resulta distinguir la hiperplasia simple de la compleja y más concretamente, la hiperplasia compleja con atipias del carcinoma endometrial bien diferenciado. Este dilema diagnóstico se convierte en un problema a la hora del manejo clínico del paciente, dado que los diferentes tipos de hiperplasia se asocian a distintos riesgos de adenocarcinoma.

En uno de estos estudios, un grupo de expertos [161] planteó una simplificación con la que redujeron la variabilidad interobservador agrupando las hiperplasias en tres lesiones: endometrio cíclico, hiperplasia y neoplasia endometrial (engloba la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma bien diferenciado). Este sistema aumenta la probabilidad de concordancia entre la histología obtenida de muestras endometriales y la histerectomía para la presencia o la ausencia de carcinoma del endometrial.

Posteriormente el Endometrial Collaborative Group [163], ha propuesto otra clasificación alternativa utilizando los términos hiperplasia, neoplasia intraepitelial endometrial y adenocarcinoma. La hiperplasia endometrial se aplicaría a los cambios difusos típicamente observados con anovulación, mientras neoplasia intraepitelial endometrial se referiría a los pre-cánceres del endometrio. Esta clasificación apoya un modelo clonal de crecimiento para el precáncer endometrial, así EIN queda definido por los hallazgos histopatológicos (cambios arquitecturales en la relación glándulas/estroma y citológicos) y por alteraciones moleculares específicas (mutaciones gen con inactivación PTEN, mutaciones K-ras, inestabilidad microsátélites) que compartirían la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de tipo endometriode (tipo I). En contraste con la clasificación clásica de la OMS de 1994, el concepto EIN claramente separa las proliferaciones clonales de EIN (precáncer) de las alteraciones siguientes a un estímulo estrogénico no compensado, a las que define como hiperplasias endometriales benignas típicas de la anovulación [164].

Esta clasificación ha demostrado mejores porcentajes de reproducibilidad que la clasificación de la OMS [165]. Así en un estudio prospectivo se encontró que en 132 pacientes con diagnóstico de hiperplasia, desarrollaron carcinoma de endometrio 10 de las 61 pacientes con hiperplasia atípica (16%) y 1 de las 71 con hiperplasia sin atipia, aplicando criterios de EIN encontraron que un 38% de las pacientes con EIN desarrollaron cáncer, con ninguno en el grupo no EIN, concluyendo en una sensibilidad del 100% y especificidad del 82% aplicando la clasificación propuesta, superior en predicción a la clasificación de la OMS [166].

A pesar de las múltiples ventajas que proporciona la clasificación del Endometrial Collaborative Group no ha sido ampliamente aceptada y la mayor parte de los autores sigue refiriéndose a la clasificación de la OMS.

Al igual que ocurre con el cáncer de cérvix algunos autores propusieron el término de carcinoma intraepitelial o neoplasia intraendometrial como una lesión cercana al carcinoma. La mayoría de los patólogos la consideran como hiperplasia atípica. No obstante, Spiegel [167] introduce una nueva visión del carcinoma in situ. Establece el concepto de carcinoma in situ de endometrio (ECIS - Endometrial Carcinoma In Situ) como el precursor del carcinoma endometrial tipo II de Bokhman, originándose en un endometrio atrófico o hipotrófico y precediendo a carcinosarcomas, carcinomas de células claras y carcinomas seroso-papilares de endometrio.

1.4.1.2. Relación entre la hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.

La relación entre la hiperplasia y el carcinoma de endometrio está fundamentada en tres hallazgos:

1. La mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasias de endometrio previas. Este hecho hoy en día es excepcional porque las hiperplasias son tratadas cuando se diagnostican. En la bibliografía podemos encontrar la existencia de hiperplasias antes del cáncer en el 33-75% de los adenocarcinomas [168].

2. Estudios prospectivos de seguimiento de hiperplasias. Depende del tipo de hiperplasia. La hiperplasia glándula-quística evoluciona en el 0.4% a cáncer mientras que la hiperplasia atípica entre el 12 y el 57%. En un estudio clásico de Kurman et al. se

malignizan el 1% de las hiperplasias simples, el 3 % de las complejas, el 8% de las simples con atipia y el 29% de las complejas con atipias (tabla 6) [169]. En una reciente publicación la evolución de la hiperplasia atípica a carcinoma ocurre en el 52% [170].

3. Coincidencia de la hiperplasia atípica con el carcinoma en el estudio del útero tras la histerectomía que es del 19%, aunque puede llegar al 40-42% [171,172].

El factor más importante para la progresión de la hiperplasia endometrial es la atipia celular. Como ya se ha comentado, en la patogénesis del carcinoma de endometrio los estrógenos tienen una función clara porque alteran la expresión de genes que regulan señales celulares que controlan el crecimiento celular.

Tabla 6: *Evolución de los estado endometriales premalignos [169].*

Tipo Hiperplasia	Número de pacientes	Número de persistencias (%)	Número de regresiones (%)	Número de cánceres (%)
Simple sin atipia	93	18 (19)	74 (80)	1 (1)
Compleja con atipia	29	5 (17)	23 (79)	1 (3)
Simple sin atipia	13	3 (23)	9 (69)	1 (8)
Compleja con atipia	35	5 (14)	20 (57)	19 (29)

Datos extraídos de Kurman RJ ,Kaminski P y Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A longterm study of untreated hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56:403-412.

1.4.1.3. Diagnóstico.

El 10% de las hemorragias uterinas anormales y el 15% de las metrorragias en la menopausia son causadas por hiperplasias de endometrio. Por lo tanto ante una mujer que consulta por una hemorragia uterina anormal se debe descartar la posibilidad de su existencia. El diagnóstico sólo puede ser histológico por lo que debemos seleccionar aquellas mujeres en las que debe tomarse una biopsia endometrial teniendo en cuenta los factores de riesgo conocidos. Las pacientes subsidiarias de biopsia endometrial son [177]:

- Mujeres > 40 años con hemorragia uterina anormal.

- Mujeres < 40 años con hemorragia uterina anormal y factores de riesgo asociados (anovulación crónica, obesidad, tamoxifeno, diabetes, historia familiar de cáncer endometrial, de ovario, de mama o de colon).
- No respuesta a tratamiento para hemorragia uterina anormal.
- Mujeres con útero con terapia hormonal sustitutiva con estrógenos solos.
- Presencia de células con atipia glandular en la citología cervical.
- Presencia de células endometriales en la citología cervical en mujeres > 40 años.
- Mujeres con síndrome hereditario de cáncer colorectal sin poliposis.

Se ha apuntado la posibilidad de utilizar la ecografía como medio para seleccionar qué pacientes postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal deberían someterse a biopsia endometrial; pero diferentes estudios han demostrado su alta tasa de falsos negativos. En un estudio clínico en el que se realizaba ecografía pélvica y posteriormente un legrado en 1100 mujeres con sangrado postmenopáusico se descubrieron 6 casos de hiperplasia endometrial (sin especificar el tipo) en 518 mujeres (1.1 %) con un grosor endometrial ≤ 4 mm en la ecografía [173]. En otro estudio se pudo observar hiperplasia endometrial focal con endometrio ecográficamente lineal [174].

La posibilidad de no detectar una hiperplasia endometrial a pesar de una biopsia ciega con resultado negativo fue ilustrada en una revisión sistemática que determinaba la precisión diagnóstica de la biopsia endometrial en consulta para la detección de hiperplasia endometrial en pacientes con sangrado uterino anormal [175]. Los resultados de la biopsia en consulta fueron comparados con la histología obtenida de la misma paciente bajo anestesia. Un resultado positivo de hiperplasia endometrial presentaba una razón de verosimilitud de 12.0 (IC 95% 7.8 - 18.6) mientras que un resultado negativo tuvo a una razón de verosimilitud de 0.2 (IC 95% 0.1 - 0.3). La probabilidad post-test de presentar hiperplasia endometrial con un resultado positivo fue 57.7 % (IC 95% 41.1 - 72.7), con una prueba negativa fue 2.2% (IC 95% 0.9 - 4.1).

1.4.1.4. Tratamiento.

El enfoque terapéutico de la hiperplasia de endometrio será individualizado dado que influirán la edad, los deseos genésicos, los factores de riesgo de cáncer de

endometrio, la potencial evolución de la lesión, la clínica de la paciente y la patología asociada.

El enfoque variará principalmente en función de la presencia o no de atipia citológica, dado que en ausencia de ésta, el objetivo será tratar la hemorragia uterina anormal, que es la forma habitual de presentación de la hiperplasia [164], y prevenir la progresión a cáncer, aunque este riesgo es muy bajo (menor del 1-3%) y controvertido [176]. Con presencia de atipias, debido al riesgo significativo de cáncer endometrial, el tratamiento aconsejado suele incluir cirugía [177]. El tratamiento en ausencia de atipias está basado en la compensación del efecto estrogénico, así los gestágenos han demostrado ser un tratamiento efectivo de la hiperplasia endometrial cuando se utilizan durante 12-14 días por ciclo. Este hecho queda reflejado en una serie de 376 mujeres con varios grados de hiperplasia endometrial se trataron con progesterona durante 7, 10, o 13 días al mes durante tres-seis meses mostrando regresión completa en el 81, 98, y 100 por ciento de pacientes respectivamente [178].

La progesterona revierte la hiperplasia endometrial por la activación de receptores de progesterona, lo cual da como resultado la decidualización estromal y subsiguiente adelgazamiento del endometrio. La exposición a la progesterona también reduce el número de receptores de estrógeno y de progesterona y activa enzimas hidroxilasa para convertir estradiol en estrona que es un metabolito menos activo [179].

El tipo de progesterona, la dosis y la duración del tratamiento para la hiperplasia endometrial varía enormemente dependiendo de cada caso. Una manera de orientar el tratamiento es guiarse por la presencia o ausencia de atipias o no y el estado menopáusico de la paciente. Otro posible factor a tener en cuenta son los deseos genésicos. En cuanto a si se trata de hiperplasia simple o compleja no es un factor importante para la determinación del tratamiento.

Paciente premenopáusica.

- ***Sin atipia:*** El tratamiento habitual será realizar 3-6 ciclos de gestágenos (acetato de medroxiprogesterona 10 mg/ o progesterona micronizada 200 mg/día durante 14 días) o ciclos con anticonceptivos orales, y valorar la evolución con control clínico-biopsia de endometrio en función de la paciente.

Así, en la paciente adolescente sin deseos genésicos puede ser suficiente mantener la anticoncepción oral o la observación si recupera ciclos menstruales normales.

En mujeres perimenopáusicas con hiperplasia sin atipias fácilmente controlables extremaremos los controles, incluso mantendremos un tratamiento preventivo si no recupera las menstruaciones de forma cíclica hasta la menopausia [164].

En caso de que persista la hiperplasia se planteará la histerectomía.

Desde hace algunos años disponemos del DIU liberador de levonorgestrel que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hiperplasia endometrial y de la metrorragia uterina anormal, constituyendo uno de los tratamientos de elección en estas pacientes [180-182], especialmente en aquellas con persistencia de la enfermedad y mujeres sin deseos genésicos.

En la paciente con deseos genésicos, instauraremos tratamiento inductor de la ovulación con soporte de la fase lútea con progesterona.

- **Con atipia:** Ante un diagnóstico histológico de hiperplasia con atipias la primera medida a realizar dado el porcentaje de adenocarcinoma concomitante (17-52%) [159], es realizar un estudio histeroscópico [183] con realización de biopsias múltiples o legrado a fin de descartar dentro de lo posible esta eventualidad.

El tratamiento de elección de la hiperplasia endometrial con atipias es la histerectomía [183]. Se deberá realizar estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para descartar un carcinoma concomitante.

Las mujeres con hiperplasia endometrial atípica sólo deben ser tratadas farmacológicamente si existen deseos genésicos o factores médicos que desaconsejen el tratamiento quirúrgico, estando informadas del potencial evolutivo de la lesión y del posible infradiagnóstico del mismo [176]. Si el diagnóstico se confirma, en la paciente con deseo genésico, la utilización de gestágenos en dosis altas de forma continua es la pauta más utilizada: acetato de megestrol dosis de 80-160 mg /día [184] y acetato de medroxiprogesterona en dosis variables de 10 mg/ día hasta 600 mg/día combinado con AAS a dosis bajas [185] son pautas de tratamiento que han demostrado porcentajes de curación entre el 60-82% de las pacientes, sin embargo no existe un criterio unánime sobre la duración del tratamiento para considerarlo fallido, aunque se acepta que si persiste la atipia citológica después de 6 meses de tratamiento debemos considerar la histerectomía como tratamiento más adecuado [186].

La inserción de DIU liberador de levonorgestrel [187] se ha mostrado eficaz, si bien se ha reportado de forma aislada la progresión a adenocarcinoma, por lo que se requieren más estudios antes de considerarlo como de primera elección [188].

Otros tratamientos como pueden ser el danazol a dosis de 400 mg por día durante 6 meses. El dispositivo intrauterino con Danazol obtiene buenos resultados, si bien se observan recidiva en el 12,5% de las hiperplasias simples/complejas y el 50% de las atípicas [189,190]. Los análogos GnRH también pueden obtener buenos resultados. En un estudio, aproximadamente el 86% de las mujeres (edad media 46 años) sufrieron una regresión de su hiperplasia sin atipia tras tratamiento con análogos durante 6 meses, aunque este régimen no fue efectivo en tres mujeres con atipia [191]. Pueden ser tenidos en cuenta si hay contraindicación a los gestágenos. El problema que plantean estos tratamientos son los importantes efectos secundarios que producen.

Es recomendable recurrir a técnicas de reproducción asistida a fin de acortar en lo posible este período preconcepcional [192].

Una vez completados los deseos genésicos se aconseja realizar histerectomía o en su defecto reiniciar la terapia con gestágenos con un seguimiento intensivo.

Paciente postmenopáusica.

- ***Sin atipia:*** El tratamiento con acetato de medroxiprogesterona a dosis diaria de 10 mg, de forma continua durante 3 meses se ha mostrado eficaz, con el restablecimiento de endometrio normal en el 86% de los pacientes.

El DIU liberador de levonorgestrel puede ser una alternativa simple y eficaz en estas pacientes.

Se recomienda proceder a histerectomía si los síntomas persisten o no existe una regresión histológica con el tratamiento.

El seguimiento clínico e histológico ha de ser la norma cuando se adoptan conductas conservadoras en el tratamiento de la hiperplasia endometrial, por lo que si la paciente no puede seguir dicho control, la opción quirúrgica debe ser valorada.

- ***Con atipia:*** Se indicará histerectomía. Previamente, se realizará un estudio histeroscópico exhaustivo de la cavidad endometrial. Se indicará estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para descartar la coexistencia de un carcinoma endometrial.

Las pacientes con contraindicación quirúrgica pueden ser tratadas de forma continua e indefinida con acetato de megestrol 80 mg día, o acetato de medroxiprogesterona 10-20 mg/día, o el Diu liberador de levonorgestrel, realizando seguimiento con biopsia cada 6-12 meses,

1.4.1.5. Prevención.

Algunos autores abogan por la prevención de la hiperplasia endometrial en ciertos casos [177].

En enfermedades médica o tumores que producen una secreción de estrógeno endógena crónica sin oposición se debe tratar la causa subyacente (ejemplo, hormona tiroidea en mujeres hipo-tiroideas). Si el tratamiento de la etiología no restaura ciclos normales ovulatorios (ejemplo, cirrosis), se sugiere el uso de uno de los regímenes descritos más abajo para impedir desarrollo de hiperplasia endometrial.

El riesgo aumentado de hiperplasia endometrial en mujeres con anovulación crónica, como en el síndrome de ovario poliquístico, tiene como tratamiento de elección los anticonceptivos hormonales. Esto provee la dosis diaria de progesterona, lo cual antagoniza el efecto proliferativo a nivel endometrial del estrógeno. También inhibe la producción ovárica de andrógeno por inhibición de la producción de gonadotropinas y aumenta la hormona transportadora de hormonas sexuales, por lo que los niveles de testosterona libre son menores.

Los tratamientos alternativos para la protección primaria de endometrio en mujeres que no pueden o no quieren tomar anticonceptivos hormonales incluyen progesterona intermitente o continua. La terapia intermitente debería ser mantenida mientras exista anovulación.

Tratamientos [177]:

- Acetato de medroxiprogesterona (5 -10 mg) diario de 12 a 14 días al mes.
- Acetato de noretindrona (5 - 15 mg) diario de 12 a 14 días al mes.
- Progesterona micronizada vía vaginal (200 mg) de 12 a 14 días al mes
- Acetato de medroxiprogesterona Depot (150 mg intramuscularmente) cada tres meses.
- DIU liberador de levonorgestrel (Mirena®), que libera 15 - 20 mcg día.

No hay datos suficientes para determinar qué régimen es superior a otro, por consiguiente, la lección de régimen depende de asuntos como el coste, la conveniencia, y los efectos secundarios.

Las mujeres que experimentan efectos secundarios significativos (por ejemplo irritabilidad, depresión, dolores de cabeza) de terapia con progesterona pueden requerir un ajuste de la dosis, tipo de progesterona, o el intervalo de administración de la progesterona.

Las mujeres obesas deberían ser animadas a perder peso, lo cual tiene beneficios múltiples para la salud además de reducir la producción de estradiol y de estrona por periférica.

En pacientes con ingesta de estrógenos, se debe pautar progesterona que neutralice el efecto proliferativo de los mismos a nivel endometrial. Por poner un ejemplo, en el estudio PEPI se comparó la terapia con estrógenos sin oposición, la terapia combinada o el placebo llevó confirmó la marcada reducción en la incidencia de lesiones simples (0.8 versus 27.7%), hiperplasias complejas (0.8 versus 22.7%), e hiperplasias atípicas (0 versus 11.8 %) [193]. En el PEPI y en una revisión de la Cochrane Database, se mostraba que al menos se debían administrar gestágenos durante 12 días al mes [193,194]. Hay datos sugiriendo que las terapias más cortas de progesterona no son efectivas como protección.

1.5. Anatomía Patológica.

Tabla 7: *Clasificación histológica de la OMS de los tumores del cuerpo uterino (Tavassoli and Devilee, 2003) [195].*

<p>1. TUMORES ESPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS</p> <p>1.1. Carcinoma endometrial</p> <p>1.1.1. Adenocarcinoma endometriode 8380/3</p> <p>1.1.1.1. Variante con diferenciación escamosa 8570/3</p> <p>1.1.1.2. Variante vellosoglandular 8262/3</p> <p>1.1.1.3. Variante secretora 8382/3</p> <p>1.1.1.4. Variante de células ciliadas 8383/3</p> <p>1.1.2. Adenocarcinoma mucinoso 8480/3</p> <p>1.1.3. Adenocarcinoma seroso 8441/3</p> <p>1.1.4. Adenocarcinoma de células claras 8310/3</p> <p>1.1.5. Adenocarcinoma mixto (“mixed cell”) 8323/3</p> <p>1.1.6. Carcinoma de células escamosas 8070/3</p> <p>1.2. Carcinoma de células transicionales 8120/3</p> <p>1.3. Carcinoma de células pequeñas 8041/3</p> <p>1.4. Carcinoma indiferenciado 8020/3</p> <p>1.5. Otros</p> <p>1.5.1. Hiperplasia endometrial</p> <p>1.5.1.1. Hiperplasia no atípica</p>

- 1.5.1.1.1. Simple
- 1.5.1.1.2. Compleja (adenomatosa)
- 1.5.1.2. Hiperplasia atípica
- 1.5.1.2.1. Simple
- 1.5.1.2.2. Compleja
- 1.5.2. Pólipo endometrial**
- 1.5.3. Lesiones relacionadas con tamoxifeno**
- 2. TUMORES MESENQUIMALES**
- 2.1. Tumores del estroma endometrial y relacionados**
- 2.1.1. Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado 8931/3
- 2.1.2. Nódulo del estroma endometrial 8930/0
- 2.1.3. Sarcoma endometrial indiferenciado 8930/3
- 2.2. Tumores del músculo liso**
- 2.2.1. Leiomioma 8890/3
- 2.2.1.1. Variante epitelioides 8891/3
- 2.2.1.2. Variante mixoide 8896/3
- 2.2.2. Tumor muscular liso de incierto potencial maligno 8897/1
- 2.2.3. Leiomioma sin ulterior especificación 8890/0
- 2.2.3.1. Variantes histológicas
- 2.2.3.1.1. Variante mitóticamente activa
- 2.2.3.1.2. Variante celular 8892/0
- 2.2.3.1.3. Variante celular hemorrágica
- 2.2.3.1.4. Variante epitelioides 8891/0
- 2.2.3.1.5. Variante mixoide 8896/0
- 2.2.3.1.5.1. Variante atípica 8893/0
- 2.2.3.1.5.2. Variante lipoleiomioma 8890/0
- 2.2.3.2. Variantes del patrón de crecimiento
- 2.2.3.2.1. Leiomiomatosis difusa 8890/1
- 2.2.3.2.2. Leiomioma disecante
- 2.2.3.2.3. Leiomiomatosis intravenosa 8890/1
- 2.2.3.2.4. Leiomioma metastatizante 8898/1
- 2.3. **Tumores mesenquimales misceláneos**
- 2.3.1. Tumor mixto del estroma endometrial y del músculo liso
- 2.3.2. Tumor perivascular de células epitelioides
- 2.3.3. Tumor adenomatoide 9054/0
- 2.3.4. Otros tumores mesenquimales malignos
- 2.3.5. Otros tumores mesenquimales benignos
- 3. TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES**
- 3.1. Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno; carcinoma meta-plásico) 8980/3
- 3.2. Adenosarcoma 8933/3
- 3.3. Carcinofibroma 8934/3
- 3.4. Adenofibroma 9013/0
- 3.5. Adenomioma 8932/0
- 3.5.1. Variante polipoide atípica 8932/0
- 4. ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL**
- 4.1. Neoplasias trofoblásticas**
- 4.1.1. Coriocarcinoma 9100/3
- 4.1.2. Tumor trofoblástico del lugar placentario 9104/1
- 4.1.3. Tumor trofoblástico epitelioides 9105/3
- 4.2. Embarazos molares**
- 4.2.1. Mola hidatiforme 9100/0
- 4.2.1.1. Completa 9100/0
- 4.2.1.2. Parcial 9103/0
- 4.2.1.3. Invasora 9100/1
- 4.2.1.4. Metastática 9100/1
- 4.3. **Lesiones trofoblásticas no neoplásicas y no molares**
- 4.3.1. Nódulo y placa del sitio placentario
- 4.3.2. Sitio placentario exagerado
- 5. TUMORES MISCELÁNEOS**
- 5.1. Tumores análogos a los de los cordones sexuales
- 5.1.1. Tumores neuroectodérmicos
- 5.2. Paraganglioma melanótico
- 5.3. Tumores de células germinales
- 5.4. Otros
- 6. TUMORES LINFÁTICOS Y HEMATOPOYÉTICOS**
- 6.1. Linfoma maligno (especificando el tipo)
- 6.2. Leucemia (especificando el tipo)
- 7. TUMORES SECUNDARIOS.**

1.5.1. Adenocarcinoma Endometrioide

La mayoría de los adenocarcinomas endometriales son de tipo endometrioide.

El espectro de diferenciación histológica va desde formas bien diferenciadas difícilmente distinguibles de la hiperplasia compleja atípica hasta tumores que pueden ser confundidos no sólo con carcinomas indiferenciados sino también con varios sarcomas.

Existe una presencia de, al menos, algunas estructuras glandulares o vellosas glandulares tapizadas por un epitelio pseudoestratificado de células columnares que tienen su eje mayor dispuesto perpendicularmente con respecto a la membrana basal y núcleos elongados que están polarizados en la misma dirección. El tumor se considera como menos diferenciado arquitecturalmente, conforme disminuyen las estructuras glandulares y aumentan proporcionalmente los nidos sólidos y las trabéculas [195].

En el sistema de gradación nuclear sólo se toman en consideración las células que forman parte de las glándulas de tal manera que las células que se encuentran en nidos sólidos o formando parte de mórulas o estructuras escamosas no aumentan el grado tumoral mientras que la presencia de núcleos bizarros eleva el grado en una unidad (por ejemplo, de uno a dos o de dos a tres). Debe tomarse en consideración que la presencia de núcleos bizarros (aun cuando se trate de un tumor predominantemente glandular) puede indicar diferenciación serosa o de células claras más que endometrioide.

1.5.2. Variedad con diferenciación escamosa

Entre el 20 y el 50% de los adenocarcinomas endometrioides contienen cantidades variables de epitelio neoplásico con diferenciación escamosa. La presencia de diferenciación escamosa no afecta al pronóstico [196].

Los elementos morulares o escamosos no deben ser considerados como parte del componente sólido que incrementa el grado de un carcinoma endometrioide.

1.5.3. Variedad vellosoglandular

Es la segunda en frecuencia. Se encuentra formando parte de un carcinoma endometrioide de bajo grado, aun cuando no es frecuente que llegue a constituir la totalidad del tumor.

Histológicamente, se observan numerosas frondas vellosas con un fino sostén vasculo-conectivo que están revestidas por un epitelio prismático pseudoestratificado

perpendicular a la membrana basal. Estos hallazgos contrastan con la arquitectura papilar más compleja y el alto grado nuclear de los carcinomas serosos o de células claras cuando crecen con un patrón papilar, con los que no se debe confundir.

El tumor velloglandular es un tumor de bajo grado con un pronóstico excelente [197].

1.5.4. Variedad secretora

Ocasionalmente, los adenocarcinomas endometrioides están constituidos por glándulas tapizadas por un epitelio que contiene voluminosas vacuolas de glucógeno (usualmente en posición subnuclear) que se asemejan a las del endometrio secretor inicial. Estos tumores tienen mínima atipia nuclear y es posible diagnosticarlos como adenocarcinomas solo en virtud de un patrón confluyente, cribiforme o velloso glandular

Este tipo de patrón arquitectural puede ocupar toda la lesión tumoral o bien puede coexistir con un patrón endometriode convencional.

Son tumores que por lo general están bien diferenciados y tienen buen pronóstico (sobre todo el carcinoma secretor puro) [197].

1.5.5. Variedad ciliada

En muchos adenocarcinomas endometrioides pueden observarse células ciliadas. Sin embargo, el diagnóstico de esta variedad ciliada solo se aplica cuando la mayoría de las glándulas malignas están tapizadas por células con cilios en su porción apical.

Son carcinomas con buen pronóstico.

1.5.6. Adenocarcinoma mucinoso

Por definición sólo deben considerarse como tales, aquellos que contienen mucina intracito-plasmática, ya que el adenocarcinoma endometriode y el de células claras pueden presentar grandes cantidades de mucina intraluminal (extracelular). La presencia de mucina intracitoplasmática se aprecia casi siempre con hematoxilina eosina. En caso de dudas puede recurrirse a cualquier técnica histoquímica convencional para mucinas.

Algunos carcinomas mucinosos tienen un patrón microglandular (que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la hiperplasia microglandular de

endocérvix) y, más raramente, pueden mostrar diferenciación intestinal con presencia de células caliciformes.

Teóricamente, a los adenocarcinomas mucinosos se les asigna grado del mismo modo que a los endometrioides, pero, en la práctica, casi todos ellos son de grado I.

Se presentan a menudo en mujeres tratadas con tamoxifeno.

1.5.7. Adenocarcinoma seroso

Representa entre el 5 y 10% de todos los carcinomas endometriales, y se conoce por su comportamiento agresivo. Casi siempre afecta a mujeres postmenopáusicas. Las marcas distintivas de este carcinoma son una tendencia a la invasión miometrial, invasión extensa del espacio linfático y diseminación temprana fuera del útero (con mayor frecuencia de compromiso peritoneal difuso). Incluso cuando el carcinoma seroso se limita a un pólipo, hay recurrencia hasta en 60% de los casos [198].

El adenocarcinoma seroso está usualmente caracterizado (aunque no siempre) por una arquitectura papilar. Las papilas tienen gruesos tallos fibrovasculares cubiertos por estructuras micropapilares secundarias e, incluso, terciarias con considerable exfoliación celular. Generalmente, las células y los núcleos, en lugar de columnares, son redondeados y carecen de una orientación perpendicular con respecto a la membrana basal. Típicamente, los núcleos son indiferenciados y suelen estar localizados en posición apical presentando “grandes macronucleolos” intensamente eosinofílicos. Frecuentemente se observan mitosis y células atípicas, bizarras y multinucleadas. Pueden existir nidos sólidos y focos de necrosis. Los cuerpos de psamoma se encuentran en el treinta por ciento de los casos. Cuando el tumor crece según un patrón glandular, los conductos son de arquitectura compleja y laberíntica.

Se considera un carcinoma de alto grado y no se aplican los criterios de gradación de los adenocarcinomas de endometrio de tipo I

El adenocarcinoma seroso de endometrio, como ya se ha comentado con anterioridad, puede estar precedido por el carcinoma endometrial intraepitelial (“carcinoma endometrial in situ”, “carcinoma seroso superficial”). Esta lesión se caracteriza por sustitución del epitelio endometrial benigno (a menudo atrófico) por células malignas parecidas al carcinoma seroso.

Se ha observado la coexistencia de esta lesión con el carcinoma seroso invasor y con el adenocarcinoma de células claras.

1.5.8. Carcinoma de células claras

El carcinoma de células claras es menos frecuente que el carcinoma seroso (1 a 5%), pero se presenta en la misma población de pacientes (postmenopáusicas). A menudo se detecta en una etapa avanzada, por lo que en general tiene mal pronóstico.

Histológicamente, está caracterizado por la presencia de células claras cargadas de glucógeno con forma de “tachuela” que se proyectan individualmente hacia las luces y hacia los espacios papilares. A diferencia del adenocarcinoma endometriode secretor (rico en glucógeno), tiene grandes núcleos altamente pleomorfos con forma bizarra y multinucleación en muchos casos. Arquitectalmente, pueden ser tubulares, papilares, túbulo-quísticos o sólidos y, muy frecuentemente, constan de una mezcla de dos o más de estos patrones. Raramente se observan cuerpos de psamoma. Ocasionalmente, las células tumorales tienen un citoplasma granular eosinofílico (oncocítico).

Puede estar asociado al carcinoma seroso endometrial intraepitelial y el endometrio benigno asociado generalmente es atrófico.

El adenocarcinoma endometrial de células claras es un carcinoma de alto grado y, en su catalogación, no se emplean los esquemas tradicionales.

1.5.9. Carcinoma Mixto

Este término se aplica cuando un carcinoma endometrial muestra dos o más patrones de diferenciación. Para que éste sea el diagnóstico, el componente menor debe representar 10% o más del tumor.

1.5.10. Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas es muy raro. Si se verifica con cuidado que no existe un carcinoma cervical que se extienda hasta el endometrio, el verdadero carcinoma de células escamosas del endometrio se acompaña de estenosis cervical y piometra [197].

1.5.11. Carcinoma de células transicionales

Su apariencia macroscópica es clásicamente sólida-quística. Microscópicamente, contienen pliegues papilares romos, gruesos y alargados, con ejes fibrovasculares, tapizados con epitelio de tipo transicional parecido al que recubre la vejiga urinaria.

1.5.12. Carcinoma de células pequeñas

Es un tumor extremadamente raro. Se presenta a veces con metástasis distantes precoces

1.5.13. Carcinoma Indiferenciado

Es un tumor que no tiene diferenciación glandular ni escamosa. Representa el 1 - 2% de todos los carcinomas endometriales y sus características epidemiológicas son similares a las del carcinoma endometrioide.

Estos tumores a menudo expresan marcadores neuroendocrinos y su pronóstico es igual o peor al del carcinoma endometrioide grado 3.

1.5.14. Grado.

El adenocarcinoma endometrioide de endometrio (incluyendo todas sus variedades) se subdivide en los siguientes grados de acuerdo con la FIGO [199, 200, 201]:

Grado 1. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no modular y no escamoso) es inferior al 5%.

Grado 2. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no modular y no escamoso) está comprendido entre el 6% y el 50%.

Grado 3. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no modular y no escamoso) es superior al 50%.

Debe tenerse presente que, en el caso de los carcinomas de grado 2 o 3 (según el anterior esquema), el grado puede aumentar en una unidad si se observan núcleos notablemente agrandados con prominentes nucléolos (grado nuclear 3; véase más adelante). Por otra parte, las atipias de rango menor no justifican el incremento del grado.

Por consiguiente, el conocimiento de los grados nucleares (Kurman et al. 1994) tiene sentido para cambiar o mantener el grado tal y como se ha definido anteriormente.

Grado Nuclear 1. Carcinomas cuyas células presentan núcleos ovalados y de cromatina regularmente distribuida.

Grado Nuclear 2. Carcinomas cuyas células presentan núcleos que no corresponden ni al grado 1 ni al grado 3.

Grado Nuclear 3. Carcinomas cuyas células presentan núcleos polimórficos marcadamente agrandados con una cromatina irregularmente distribuida de gránulos toscos y macro-nucléolos eosinofílicos.

Taylor et al. (1999) [202] proponen un esquema de 3 grados en el que el corte entre el grado 1 y el 2 se sitúa en el 20% de crecimiento sólido, con lo cual se obtiene mejor reproducibilidad ínter observador.

Lax et al. (2000) proponen un sistema binario en el cual se consideran de alto grado aquellos tumores que presentan dos o más de las siguientes características:

1. Más del 50% del crecimiento sólido (sea o no de tipo escamoso o modular).
2. Invasión miometrial difusamente infiltrativa en lugar de expansiva.
3. Necrosis tumoral.

Con este método, la concordancia ínter observador es más alta que con el sistema tradicional. En el caso de aquellos tumores que están confinados al endometrio, sólo debe evaluarse el porcentaje de crecimiento sólido y la necrosis tumoral, de tal manera que aquellos tumores que presenten un crecimiento sólido superior al 50% y necrosis tumoral, son calificados de tumores de alto grado.

El sistema de gradación binario estratifica a las pacientes en tres grupos pronósticos:

1) Las pacientes con tumores de bajo grado e invasión confinada a la mitad interna del miometrio (estadios IA y IB) tienen una supervivencia a los cinco años del 100%.

2) Las pacientes con tumores de bajo grado que invaden más allá de la mitad externa del miometrio (estadio IC y estadios II-IV) y aquellas con tumores de alto grado con invasión confinada al miometrio (estadios IB y IC) tienen una supervivencia a los cinco años del 67% al 76%.

3) Las pacientes con tumores de alto grado y estadio avanzado tienen una supervivencia a los cinco años del 26%.

Según Crum et al. (2006) [203] cuando la inmunotinción con p53 se presenta difusamente en más del 70% de los núcleos, el tumor debe ser considerado como de alto grado.

1.6. Clínica.

El síntoma cardinal de carcinoma endometrial es el sangrado uterino anormal, lo cual ocurre en el 90 por ciento de los casos [77]. El sangrado genital en una mujer postmenopáusica que no está con terapia hormonal sustitutiva constituye una indicación para el diagnóstico de exclusión de cáncer endometrial. En conjunto, el 5 - 20 por ciento de las mujeres postmenopáusicas con sangrado uterino tendrán cáncer endometrial; La probabilidad de cáncer aumenta con el número de años más allá de la menopausia [204]. La cantidad de sangrado no se correlaciona con el riesgo de cáncer.

Las mujeres pre y perimenopáusicas con sangrado uterino anormal también deberían ser evaluadas para descartar carcinoma endometrial, en particular si tienen otros factores de riesgo como historia familiar o personal de neoplasia maligna de mama, ovario o endometrio, uso de tamoxifeno, anovulación crónica, obesidad, terapia con estrógenos, antecedente de hiperplasia endometrial o diabetes.

En un 1-5% el carcinoma endometrial es descubierto en mujeres asintomáticas, generalmente con alteraciones en el cribado de patología cervical o, incluso, tras realizar un histerectomía por un motivo benigno. La presencia de células endometriales en la citología cervical se da en mujeres mayores de 40 años. Su presencia puede reflejar un desprendimiento fisiológico (especialmente en la primera parte del ciclo menstrual) o puede ser consecuencia de un proceso patológico. En cualquier caso, la citología cervical no es una prueba sensible para el carcinoma de endometrio. La aparición de células benignas no suele estar asociado a carcinoma endometrial. El riesgo se incrementa si nos encontramos con células endometriales atípicas [77].

1.7. Diagnóstico.

El diagnóstico de carcinoma de endometrio es anatomopatológico, por lo que va a ser necesaria la obtención de material endometrial para su estudio histológico. Es por esto importante establecer que pacientes deben ser seleccionadas para biopsia endometrial, siendo generalmente la ecografía transvaginal la primera prueba que se realiza en todo estudio de hemorragia uterina anormal. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Radiólogos indican que tanto la ecografía transvaginal como la biopsia endometrial son efectivas como el primer paso diagnóstico en mujeres con sangrado postmenopáusico [205, 206]. Ambas modalidades tienen una sensibilidad similar en la detección de carcinoma endometrial.

Desde el punto de vista costo-efectivo es más rentable realizar biopsia cuando la prevalencia de carcinoma endometrial es superior al 15%, mientras que realizar una ecografía transvaginal para valorar si es necesaria la biopsia es más efectivo cuando la prevalencia es menor [207]. La mayoría de autores recomiendan realizar siempre una ecografía transvaginal previa a la biopsia ya que nos va a proporcionar información adicional en el estudio [208].

1.7.1. Ecografía transvaginal.

La ecografía transvaginal permite seleccionar pacientes afectas de hemorragia uterina postmenopáusica que deben ser estudiadas con histeroscopia para conseguir una confirmación histológica de la causa de un engrosamiento del endometrio [208]. El dato a valorar es el espesor endometrial y el punto de corte se sitúa entre 4 y 6mm según autores [209, 210], por encima del cual es necesaria la biopsia. En espesores menores, la probabilidad de malignidad es muy baja [211, 212], siendo la causa más frecuente del sangrado la atrofia endometrial. En cualquier caso, en pacientes con ecografía normal y persistencia de sangrado, se debe realizar histeroscopia con biopsias dirigidas para descartar enfermedad de base.

La probabilidad de cáncer se incrementa enormemente cuando el espesor endometrial se aproxima a 20 mm. En un estudio con 759 pacientes con carcinoma endometrial, el espesor endometrial medio fue de 20 mm [213].

El valor de la ecografía transvaginal en pacientes premenopáusicas no está claro ya que el espesor “normal” del endometrio varía con las concentraciones circulantes de hormonas esteroideas femeninas [214]. En un estudio de 200 mujeres premenopáusicas con hemorragia uterina anormal, en 16 de 80 pacientes (20%) con espesor endometrial menor de 5 mm se detectó un pólipo endometrial o un mioma submucoso como motivo de su sangrado [215].

En pacientes premenopáusicas la ecografía transvaginal debe ser realizada entre los días 4 y 6 del ciclo, cuando el endometrio se presupone más delgado (en mujeres en edad reproductiva el espesor normal del endometrio en su fase proliferativa es 4 a 8 mm y en la fase secretora de 8 a 14 mm) [216]. No existe pues un umbral determinado para catalogar de anormal un grosor endometrial en pacientes premenopáusicas. El manejo dependerá de la clínica, incluyendo la persistencia de sangrado a pesar de tratamiento médico, y los factores de riesgo individualizados para cáncer de endometrio. También es importante destacar que en mujeres premenopáusicas asintomáticas, el hallazgo aislado de un endometrio engrosado no supone “per se” una indicación para biopsia endometrial [216].

En cuanto a las pacientes con tratamiento con tamoxifeno tampoco está clara la efectividad de la ecografía como método de cribado de patología maligna endometrial. Si está establecido que en toda mujer con sangrado endometrial y tamoxifeno debe realizarse un biopsia.

Si durante la exploración ecográfica la sospecha de neoplasia es evidente, el ecografista debe informar en la medida de lo posible, de aspectos relacionados con la invasión miometrial, la afectación cervical, la afectación anexial, la presencia de ascitis, etc.

En la actualidad existen grupos de autores que están investigando la posible aplicación de la ecografía 3D en el diagnóstico y posterior manejo del carcinoma de endometrio, buscando relaciones entre el volumen endometrial, su vascularización y el estadio tumoral, pero aún no existen datos concluyentes.

1.7.2. Biopsia endometrial.

Obviamente el diagnóstico de CE resulta del estudio histológico de un fragmento de tejido endometrial, obtenido mediante uno de los siguientes procedimientos:

Legrado uterino fraccionado. Tradicionalmente y durante muchos años, el legrado uterino endometrial y endocervical con hospitalización y bajo anestesia general, representó el estándar para el diagnóstico del carcinoma endometrial, Algunos estudios han demostrado que se trataba de un procedimiento poco preciso, ya que hasta en un 60% de casos, quedaba sin legrar más de la mitad de la superficie endometrial.

Citología endometrial: Existen distintas técnicas de recogidas de material: a) técnica de aspiración, b) técnica de lavado y aspirado, y c) técnica de cepillado, siendo esta última la más utilizada. Una de las desventajas es que la descamación endometrial es escasa. Además, es muy dificultosa la distinción entre células cilíndricas endometriales y carcinomatosas. Otro inconveniente es que las células exfoliadas deben llegar hasta la vagina, y en situaciones de estenosis cervicales, dichas células llegan muy deterioradas. Sólo entre el 20-70% de las hiperplasias de endometrio se diagnostican mediante citología endometrial, y con frecuencia existen falsos positivos de carcinoma de endometrio. La sensibilidad para el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio oscila entre el 89-100%, y la especificidad entre 89,4-100%, constituyendo un buen método para la detección del adenocarcinoma asintomático. En el caso de pacientes postmenopáusicas con metrorragia, la citología exfoliativa no es útil para el diagnóstico de carcinoma de endometrio, sólo podrá proporcionar unos parámetros de sospecha, como la presencia de un extendido trófico o citolítico, en un paciente que por su condición de postmenopáusica no debería tenerlo.

Biopsia endometrial ambulatoria Actualmente disponemos de dispositivos para biopsia endometrial ambulatoria (Pipelle, Pipette etc.). Para muchos autores, la biopsia endometrial ambulatoria representa el primer procedimiento en el estudio de la metrorragia. La sensibilidad para detectar cáncer endometrial varía entre el 67-96%. Según un meta-análisis del valor de la biopsia con Pipelle para el diagnóstico de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial la sensibilidad era de 81-99% y la especificidad de 98% [217]. La tasa de muestras de tejido inadecuadas para diagnóstico en menopáusicas, es del 22% (35% en el estudio ATAC) y la imposibilidad de realizar la biopsia por estenosis del OCE del 1-5%. Además en patologías que afectan menos del

50% de la cavidad uterina se reduce mucho la efectividad de estas técnicas ya que son “a ciegas”. Ante una biopsia endometrial negativa obtenida con alguno de estos métodos, es obligatorio realizar histeroscopia y nueva biopsia dirigida.

Histeroscopia sin duda alguna, es el procedimiento que más ha contribuido al abandono del legrado uterino en el estudio de la patología endometrial.

Su uso se ha generalizado en los últimos años gracias a sus ventajas: procedimiento ambulatorio, toma de biopsias en el mismo acto con la posibilidad de extirpar pólipos de pequeño tamaño, ejecución relativamente sencilla, reproducible, con excelente visualización de la cavidad uterina, buena tolerancia, etc.

También nos permite la evaluación exhaustiva del endocérvix, pudiéndose tomar biopsias de la zona y establecer así un estadio prequirúrgico.

Es recomendable asociar a la histeroscopia la toma de biopsias dirigidas, ya que se incrementa de manera importante la efectividad de la muestra [218].

Aunque existe una gran controversia sobre la posible diseminación tumoral al peritoneo con el flujo a través de las trompas existen estudios que han demostrado que no parece aumentarse el número de citologías positivas tras histeroscopia diagnóstica. En un meta-análisis de estudios observacionales se observó que no existían diferencias significativas en el número de citologías positivas entre mujeres con y sin histeroscopias previas (OR 1.64, IC95%: 1.0-28). [219]. Aún así se recomienda que las presiones durante la exploración sean bajas (menores de 90 mmHg).

Es interesante comentar que es muy frecuente en el carcinoma de endometrio que el grado histológico que se obtiene de biopsias endometriales es menor al definitivo sobre la pieza de histerectomía [220], siendo la patología ginecológica en la que el grado cambia más frecuentemente tras su revisión posterior [221]. El grado aumenta de en aproximadamente el 30% de los casos.

1.7.3. Cribado.

En la población general generalmente no se justifica un cribado específico para el carcinoma de endometrio. La American Cancer Society sugiere que aquellas mujeres con

un riesgo medio o elevado de desarrollar un cáncer endometrial deberían ser informadas de sus riesgos individuales y educadas en los posibles síntomas de alarma (especialmente el sangrado genital) [222]. Este manejo se basa en la opinión de expertos, no existe suficiente evidencia científica para recomendar o no cribado en mujeres asintomáticas.

La sensibilidad de la citología cervical para la detección del cáncer endometrial es baja, de 40-55% en citología convencional y 60-65% en citología en medio líquido [223,224] siendo insuficiente para ser utilizada como herramienta para el cribado [222,225,226].

Otra posibilidad sería la toma de biopsias a ciegas, cuya sensibilidad es alta, pero se trata de una prueba incómoda, invasiva con la posibilidad de no obtener suficiente muestra para su estudio.

En cuanto al uso del Ca 125 como método de cribado no es adecuado porque es muy poco específico. Además de utilizarse como marcador tumoral en el cáncer de ovario, se pueden encontrar valores elevados en [195]:

- situaciones fisiológicas como menstruación (valores x2) [227], fase folicular del ciclo, embarazo.
- patología benigna ginecológica: endometriosis, miomas uterinos, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica [228].
- procesos benignos: diverticulitis, peritonitis, derrames pleurales, derrames ascíticos y pericárdicos, pancreatitis, hepatopatía (cirrosis) e insuficiencia renal (cuando se alteran las funciones de catabolismo y excreción).
- cánceres no ginecológicos: mama, pulmón, páncreas, mesotelioma, linfoma.
- Los valores medios de Ca125 son mayores en las mujeres premenopáusicas, estos a su vez, mayores que en las mujeres postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva y estos asimismo, mayores que en las mujeres postmenopáusicas sin THS [229].

La última posibilidad y sobre la que existe más discusión es la ecografía transvaginal. Se trata de una prueba con alta sensibilidad aunque se estima que es un 20% menos efectiva en mujeres asintomáticas que en pacientes con sangrado genital [77] por lo que se incrementaría el número de biopsias. No existe suficiente evidencia para su protocolización.

Las pacientes con síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollo de cáncer endometrial como ya se ha comentado. La American Cancer Society recomienda un cribado anual con toma de biopsias que se inicia a los 35 años.

1.8. Estudio de extensión.

Como en cualquier estudio preoperatorio, en el cáncer de endometrio se incluirá una analítica sanguínea completa, un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

Aunque la estadificación del carcinoma de endometrio es quirúrgica, se debe evaluar la extensión del tumor antes de la cirugía. Entre las pruebas necesarias que hay que realizar se encuentran:

1.8.1. Marcadores tumorales:

En ninguna de las distintas guías de uso clínico de los marcadores tumorales emitidas por las sociedades científicas, europeas y americanas, recomiendan el uso de marcadores séricos para el tratamiento de carcinoma de endometrio. No obstante en la literatura se encuentran distintas publicaciones sobre el uso del Ca 125, Ca 19.9 o el CEA en el cáncer de endometrio. El Ca125 parece tener utilidad en los estadios avanzados y tumores recurrentes, pero no es útil para el screening ni para el diagnóstico ya que la sensibilidad en estadios I y II son bajas (15-22%) aumentando en estadios III y IV (60-80%) [195]. En cuanto a la estadificación, tampoco parece ser muy útil ya que valores bajos no excluyen la presencia de metástasis.

La utilidad clínica del Ca125 como marcador tumoral en el cáncer de endometrio sería [195]:

- permite disponer de niveles basales para la interpretación de valores postoperatorios y valorar el éxito de la cirugía.
- los valores séricos iniciales reflejan la agresividad del tumor, estando relacionados con invasión vascular, existencia de tumor extrauterino, afectación ganglionar, o reflejando infiltración miometrial profunda. Los valores séricos preoperatorios elevados de Ca125 se correlacionan con estadios más avanzados, alto grado, mayor invasión miometrial, así como, con

la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos [230-234]. No se han establecido los umbrales de corte de niveles de Ca 125 para establecer su utilidad en la estadificación.

- valores séricos preoperatorios pueden ayudar al pronóstico. Se observan mayores porcentajes de pacientes con intervalo libre de enfermedad a los 5 años en las pacientes cuyos niveles preoperatorios de Ca125 son $< 35\text{U/ml}$ ($p < 0.05$), considerando el Ca125 junto con los ganglios pélvicos factores de riesgo de recurrencia [234-236].

1.8.2. Pruebas de Imagen:

En los estudios de imagen preoperatorios en un carcinoma de endometrio se intenta establecer principalmente el grado de invasión miometrial del tumor y la extensión extrauterina de la enfermedad. Aunque la estadificación prequirúrgica no puede sustituir la estadificación FIGO (quirúrgica) y además no mejora la supervivencia, si permite ajustar el tratamiento y la vía de abordaje.

La Tomografía Computerizada de pelvis y abdomen no es necesaria de rutina ya que raramente altera el tratamiento, es un pobre predictor de la invasión miometrial y de la afectación cervical [237,238]. Sólo estaría indicada en pacientes de alto riesgo como histología desfavorable, grado tumoral alto o sospecha de extensión extrauterina. La sensibilidad para detectar ganglios regionales o retroperitoneales afectos es mayor que con la Resonancia Magnética Nuclear [82].

La RMN con contraste es actualmente la técnica de elección en la valoración local preoperatoria mostrándose superior a la ecografía transvaginal, el TAC y la propia RMN sin contraste [239], siendo incluso comparable a la valoración macroscópica en la pieza quirúrgica [240]. Un meta-análisis estableció una sensibilidad para la valoración de la invasión miometrial del 80 – 100% y una especificidad del 70 – 100% [241].

La RMN además aporta información sobre la extensión del tumor al cérvix. En el mismo meta-análisis, la sensibilidad para detectar la afectación cervical fue del 56-100% y la especificidad del 93-100%. También nos aporta información sobre la posible afectación de los parametrios, de los espacios pararectal, paravesical y paravaginal o la afectación ureteral o vascular.

La ecografía tiene un papel fundamental en el diagnóstico del carcinoma de endometrio pero aún no se ha establecido su papel en la estadificación prequirúrgica. Existen diferentes estudios que indican su eficacia en la determinación de la invasión miometrial y la afectación cervical. Un modelo de regresión logística estableció que la ecografía es tan precisa en el diagnóstico de la invasión miometrial como la visión macroscópica de la pieza de la histerectomía o del TAC [242-244]. En el metaanálisis comentado previamente se asegura que es al menos tan efectiva como la RMN con contraste [241], aportando ciertas ventajas: la ecografía es menos costosa, más reproducible, más accesible y puede ser más apropiada para ciertas pacientes (pacientes con obesidad mórbida o con claustrofobia).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) no suele usarse en previa a la cirugía en el cáncer de endometrio ya parece tener una sensibilidad moderada para la detección de metástasis ganglionares (60 al 69%) [245,246].

1.9. Estadificación Quirúrgica.

1.9.1. Patrones de diseminación.

Es interesante la fisiología de la diseminación del carcinoma endometrial para comprender la necesidad de una correcta estadificación y prevenir las posibles recidivas tumorales. Las vías de diseminación son:

1.9.1.1. Extensión directa.

Es la vía de diseminación más frecuente. Produce la penetración del miometrio y posteriormente a la serosa uterina. Se puede extender hacia el cuello uterino, las trompas de Falopio y al final a la vagina y los tejidos parametriales. La vía anatómica exacta por la que se afecta el cérvix aún no se define con claridad, pero es factible que incluya una combinación de diseminación superficial contigua, invasión de los planos tisulares profundos y diseminación linfática [247,248].

1.9.1.2. Diseminación transtubárica.

La presencia de células malignas en los lavados peritoneales y el desarrollo de metástasis intraabdominales diseminadas en algunas pacientes con estadios iniciales sugieren que las células podrías exfoliarse del tumor primario y transportarse a la cavidad

peritoneal mediante flujo retrógrado por las trompas de Falopio. Aunque es probable que esta sea el mecanismo de diseminación más frecuente, también deben participar otros porque hay artículos que presentan casos de citología positiva con ligadura de trompas [249].

1.9.1.3. Diseminación linfática.

Aunque los vasos linfáticos van directamente del fondo uterino a los ganglios paraaórticos a través del ligamento infundibulopélvico, es raro encontrar ganglios paraaórticos positivos con ganglio pélvicos negativos. Sin embargo, muy frecuentemente se hallan metástasis microscópicas tanto en los ganglios pélvicos como en los paraaórticos, lo que sugiere diseminación simultánea a ambos en algunas pacientes al contrario que en el carcinoma cervical. También se sospecha que esta vía está involucrada en las metástasis vaginales ya que se encuentran casos en ausencia de compromiso cervical [250].

1.9.1.4. Diseminación hematógena.

La diseminación hematógena suele producir metástasis pulmonares. Menos frecuentemente pueden verse afectados hígado, cerebro o hueso.

En 1971 la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) diseñó el sistema de estadificación para el carcinoma endometrial. Se trataba de un sistema de estadificación clínica con base en la exploración bajo anestesia, con legrado fraccionado, histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia y exámenes radiológicos de los pulmones y esqueleto. Este sistema aún puede usarse en pacientes con contraindicación quirúrgica (tratamiento radioterápico, quimioterápico u hormonal).

Tabla 8: *Estadificación quirúrgica FIGO de 1971 [251].*

ESTADIO	LOCALIZACIÓN
Estadio 0	Carcinoma in situ
Estadio I	El carcinoma se confía al cuerpo
Estadio IA Estadio IB	La longitud de la cavidad uterina es de 8 cm o menos La longitud de la cavidad uterina es mayor de 8 cm
Los casos en etapa I deben dividirse con respecto al grado histológico del adenocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 : carcinoma adenomatoso muy diferenciado - Grado 2: carcinoma adenomatoso con diferenciación moderada y áreas parcialmente sólidas. - Grado 3: Carcinoma indiferenciado sólido en su mayor parte o su totalidad. 	
Estadio II	El carcinoma afectó el cuerpo y el cuello uterinos, pero no se extendió fuera del útero.
Estadio III	El carcinoma se extendió fuera del útero, pero más allá de la pelvis verdadera
Estadio IV	El carcinoma se extendió fuera de la pelvis verdadera o hay compromiso obvio de la mucosa vesical o rectal. Un edema buloso no permite clasificarlo como estadio IV
Estadio IVA Estadio IVB	Diseminación del crecimiento a órganos adyacentes Diseminación a órganos distantes

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Extraída del libro de Berek JS, Hacker NF. Ginecología oncológica práctica. México, McGraw-Hill Interamericana. 2006. Pág. 403.

Varios estudios posteriores demostraron una estadificación subestimada importante cuando las pacientes se sometían a valoración quirúrgica adecuada existiendo diferencias hasta en un 15 – 25% de los casos [252-256]. Por ello en 1988 el Comité para Cancer de la FIGO introdujo un sistema de estadificación quirúrgica (tabla 9).

Con esta estadificación quirúrgica se intenta:

- Establecer un adecuado pronóstico para cada paciente ya que en la misma se incluyen muchos de los factores que hoy en día se consideran pronósticos.
- Conocer las pacientes que presentan un mayor riesgo de recidiva y que deberán seguir un tratamiento complementario.

Tabla 9: *Estadificación quirúrgica FIGO de 1988 [251].*

ESTADIO	Subestadio	LOCALIZACIÓN	Grado
ESTADIO 0		Carcinoma in situ preinvasivo	
ESTADIO I	IA	Tumor limitado al endometrio	G1 G2 G3
	IB	Invasión igual o menor al 50% del miometrio	
	IC	Invasión superior al 50% del miometrio	
ESTADIO II	IIA	Invasión endocervical: sólo glándulas	G1 G2 G3
	IIB	Invasión cervical estromal	
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 metastático)	
	IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o aórticos	
ESTADIO IV	IVA	Invasión de la mucosa: vejiga y/o intestinal (El edema bulloso no es suficiente para clasificarlo como estadio IV)	G1 G2 G3
	IVB	Metástasis a distancia, incluyendo ganglios intraabdominales y/o inguinales	

Grado arquitectural

G1 - 5% o menos de patrón de crecimiento sólido.
 G2 - 6 a 50% de patrón de crecimiento sólido.
 G3 - más de 50% de patrón de crecimiento sólido.

Grado Nuclear.

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

Notas del grado de diferenciación:

1. Atipia nuclear notable, inapropiada para el grado arquitectónico, eleva el grado de un tumor grados 1 o 2.
2. En los carcinomas serosos, los de células claras y los carcinomas de células escamosas, la gradación nuclear tiene precedencia.
3. Los adenocarcinomas con diferenciación escamosa se gradan de acuerdo con el grado nuclear del componente glandular

Reglas relacionadas con la estadificación

1. Como el estadio del cáncer uterino se establece por medios quirúrgicos, los procedimientos usados antes para establecer el estadio ya no son aplicables, como la utilización del legrado fraccionado para diferenciar entre estadio I y II.
2. Si la paciente es tratada con radioterapia inicial, la estadificación clínica de la FIGO de 1971 aún es aplicable, pero debe indicarse que se utilizó este sistema de estadificación.
3. Lo ideal es que el grosor del miometrio se mida junto con la anchura de la invasión tumoral.

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: mal diferenciado.

Extraída del libro de Berek JS, Hacker NF. Ginecología oncológica práctica. México, McGraw-Hill Interamericana. 2006. Pág. 403.

Tabla 10: Clasificación TNM del cáncer 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	Y3a	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.
ausencia de metástasis a distancia. M1: metástasis a distancia.

M0:

En una reunión en 2009 basándose en un artículo previo, el Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) plantea las nuevas modificaciones al sistema de clasificación de la FIGO [258]. Los cambios son:

- El estadio I quedaría dividido en 2 grupos: IA afectación de menos del 50% del miometrio y IB con afectación de más del 50% miometrial.
- Estadio II se unificaría en un solo grupo.
- Estadio IIIA, la citología positiva por sí sola no sería suficiente para considerar un carcinoma de endometrio dentro del estadio IIIA, ya que distintos estudios han demostrado que no se trata de un factor pronóstico independiente.
 - Estadio IIIB, incluiría la afectación del parametrio.
 - Estadio IIIC, se incluirían los ganglios inguinales afectados en vez de pertenecer a un estadio IVB ya que se ha comprobado que la supervivencia de las pacientes con metástasis a nivel inguinal tienen mejor supervivencia a cinco años que los pacientes incluidos en estadio IVB (metástasis a distancia).
 - División del grupo IVB en dos subgrupos IVB1 (metástasis pélvicas) y IVB2 (metástasis paraórticas con o sin afectación de los ganglios

pélvicas) ya que se ha visto que el primer grupo tiene mejor supervivencia que el segundo.

1.9.2. Procedimiento quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico estándar clásicamente ha incluido:

- Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral.
- Toma de citología peritoneal.
- Biopsia de cualquier zona sospechosa intra o retroperitoneal.
- Linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico
- Omentectomía inframesocólica en carcinomas de alto riesgo (subtipos histológicos seroso-papilar y células claras.

1.9.2.1. Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral.

La histerectomía es total extrafascial, no siendo necesaria la intervención de Wertheim-Meigs (histerectomía radical) o la extirpación de un "manguito" vaginal amplio aunque existen autores que en caso de infiltración de estroma cervical conocida recomiendan realizar una histerectomía radical con parametrectomía. 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 [257]. Se acompaña de salpingooforectomía salvo contadas ocasiones. Algunos autores han sugerido la posibilidad de preservar los ovarios en pacientes muy seleccionadas (mujeres jóvenes, bajo riesgo de afectación de los ovarios, sin evidencia de enfermedad extrauterina, estadios bajos, grado histológico bien diferenciado) [259,260]. La anexectomía bilateral se realiza para descartar la existencia de micrometástasis o tumores sincrónicos en los ovarios y para frenar la producción ovárica de estrógenos. Los cánceres primarios sincrónicos de endometrio y ovario se encuentran en un 10 por ciento de las pacientes con cáncer de ovario y en el 5 por ciento de las pacientes con un carcinoma endometrial [261,262]. El riesgo parece ser mayor en las mujeres postmenopáusicas con un 5 - 29 por

ciento de los casos [263]. La histología siempre es la misma en ambos y el tratamiento consiste en combinar las recomendaciones de cada tumor según su estadio.

Se recomienda que se realice una inspección del tumor en el quirófano mediante la apertura del espécimen ya que en, una serie multicéntrica de 403 pacientes consecutivas con carcinoma de endometrio, la visión macroscópica grosera del tumor determinó la invasión mayor del 50% del miometrio con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 86 % [264].

1.9.2.2. Toma de citología peritoneal.

La citología peritoneal positiva se encuentra en 12 – 15 por ciento de las pacientes con carcinoma endometrial, en su mayoría en estadios avanzados. La relevancia de la obtención de lavados peritoneales positivos aislados en ausencia de enfermedad extrauterina no está clara. En la mayoría de los estudios no se considera un factor pronóstico significativo pero los resultados son variados [258,265-275]. En una serie se observó que la citología peritoneal positiva afectaba a la supervivencia exclusivamente si además existía afectación de los anejos, el peritoneo o la los ganglios pero no si la enfermedad afectaba exclusivamente al útero [269]. Otra serie el análisis multivariante determinó que la citología positiva era un predictor independiente de supervivencia considerando estas pacientes como de alto riesgo de recidiva[272]. Por ello, como ya se ha comentado antes, incluso hay autores que plantean que su hallazgo aislado no debería considerarse como estadio IIIA [258]. Debido a que no existen estudios prospectivos que analicen los beneficios de la terapia adyuvante en estos casos, se deben individualizar los casos para establecer la mejor actitud terapéutica.

1.9.2.3. Omentectomía y cirugía citorreductora.

En caso de enfermedad extrauterina (peritoneal, anexial, omento, ascitis) debe realizarse cirugía citoreductiva que incluya omentectomía, en aras a lograr cirugía óptima sin enfermedad residual o con resto menor de 2 cm. Recientemente [195] se ha comunicado menor tasa complicaciones y mejor supervivencia media en pacientes en estadio III-IV tras cirugía óptima (17.8 meses vs. 6.7 meses).

1.9.2.4. Linfadenectomía o muestreo ganglionar.

Clásicamente las pacientes a las que no se les realizaba una valoración ganglionar pélvica y/o paraaórtica se consideraba que habían sido tratadas con cirugía incompleta. Desde los inicios de la estadificación quirúrgica de la FIGO en 1988, la linfadenectomía ha formado parte del protocolo estándar independientemente del estadio prequirúrgico o del grado. En ella no se establece la extensión de la misma: muestreo aleatorio de ganglios pélvicos, paraórticos, o ambos, linfadenectomía pélvica completa, paraaórtica, o ambas, o sólo resección de cualquier ganglio crecido. Este tema es tremendamente controvertido y los distintos expertos intentan establecer la mejor pauta a seguir sin llegar aún a un consenso [276,277,278].

Según el Gynecologic Oncology Surgical Procedures Manual la técnica quirúrgica debe de incluir los ganglios pélvicos desde la zona distal del tercio medio de la arteria iliaca común, la zona anterior y medial de la mitad proximal de arteria y vena ilíaca incluyendo la fosa obturatriz. La linfadenectomía paraaórtica consiste en la resección del tejido sobre la parte distal de la vena cava desde el nivel de la salida de la arteria mesentérica inferior hasta la mitad de la arteria iliaca común derecha y, entre la aorta y el uréter izquierdo desde la arteria mesentérica inferior hasta la mitad de la arteria iliaca común izquierda. Algunos autores comentan la necesidad de realizar linfadenectomía hasta la salida de la arteria renal izquierda en carcinomas seroso-papilares o células claras [279].

Uno de los factores pronósticos más importantes en el carcinoma de endometrio es la presencia de enfermedad extrauterina, particularmente a nivel de los ganglios pélvicos y paraaórticos. Existen tres corrientes básicas entre los expertos hoy en día sobre la necesidad de realizar linfadenectomía en el carcinoma de endometrio:

Algunos expertos recomiendan la resección de los nódulos linfáticos en todas las pacientes porque afirman que es necesario el estudio anatomopatológico de los mismos para establecer una correcta estadificación [280]. Para estos autores no es suficiente el estudio prequirúrgico junto con otros factores como el grado del tumor, su tamaño o el grado de infiltración miometrial para determinar el grupo de riesgo y la necesidad de terapia adyuvante [281,282]. Es preconizada fundamentalmente por la escuela norteamericana y la NCCN.

Otros autores defienden el muestreo ganglionar frente a la linfadenectomía pélvica y paraaórtica ya que se obtiene una adecuada información del estado de afectación ganglionar y se minimiza la morbilidad asociada a la técnica completa. El estado ganglionar se evalúa intraoperatoriamente y se extirpan cualquier nódulo sospechoso [283-285]. Esta posibilidad sería un variante de la anterior, más exhaustiva pero con mayor morbilidad para la paciente.

El tercer grupo de autores optan por determinar qué pacientes son las que requieren un estudio exhaustivo del estado ganglionar estableciendo grupos de riesgo. En particular, algunos autores creen que la morbilidad asociada a la linfadenectomía supera los beneficios cuando la probabilidad de afectación de los nódulos es baja, como en estadios I de bajo riesgo. El riesgo de metástasis ganglionares en pacientes con estadio I es aproximadamente del 10 % [255,256]. La tasa de afectación ganglionar varía con el estadio y el grado. El riesgo es del 3 – 5% en pacientes con carcinomas bien diferenciados en estadios IA o IB, mientras que es de un 20% en tumores poco diferenciados en estadio IC [286]. Es por ello que hay autores que en estadios IA o IB, grado 1 o 2 se puede realizar una exploración ganglionar y un muestreo de los ganglios aumentados de tamaño [286-290]. Las pacientes con estos estadios y grados tienen una tasa de supervivencia superior al 90% a los cinco años si solo se realiza histerectomía y doble anexectomía [291,292]

Mariani et al. establecen una serie de variables que indican alto riesgo de afectación ganglionar [287]:

- Seroso-papilar, células-claras o alto grado histológico.
- Invasión miometrial mayor del 50%.
- Tumores mayores de 2 centímetros o que rellenen completamente la cavidad.
- Ganglios aumentados de tamaño.

En nuestra unidad de ginecología oncológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, optamos por esta última tendencia, ya que pensamos que se ajusta más a la evolución del carcinoma endometrial.

Es importante remarcar que, como ya se ha comentado, el grado tumoral que se obtiene en la muestras para el diagnóstico de carcinoma puede ser menor al definitivo, por lo que existiría un grupo de pacientes subsidiarias de linfadenectomía a las que no se les realizaría estudio ganglionar más allá de los nódulos aumentados de tamaño.

En el estudio ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer) [286], 1408 mujeres de 85 centros con carcinoma endometrial, que según el estudio preoperatorio se trataba de tumores restringidos al útero (estadios IA, IB y IC), fueron randomizadas para cirugía estándar (histerectomía total con anexectomía bilateral, lavados peritoneales, palpación de los nódulos paraaórticos con muestreo de los aumentados de tamaño) o cirugía estándar con linfadenectomía iliaca y de la fosa obturatriz. Tras la cirugía, las pacientes con estadios iniciales de la enfermedad con riesgos intermedio o alto de recidiva (independientemente del estado ganglionar) fueron randomizadas para recibir o no radioterapia externa.

Tras el seguimiento durante 37 meses no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos quirúrgicos (cirugía estándar: 87%, cirugía estándar con linfadenectomía: 85%), ni en la supervivencia libre de enfermedad (cirugía estándar: 89%, cirugía estándar con linfadenectomía: 86%). Igualmente, en el análisis de subgrupos de pacientes con estadios iniciales con bajo riesgo y las pacientes con estadios iniciales con alto riesgo de recidiva tampoco se encontró diferencias significativas en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad entre los dos grupos.

Este estudio no encuentra beneficio en la realización de linfadenectomía en pacientes con estadios iniciales de carcinoma de endometrio en cuanto a la supervivencia. En cualquier caso, el estudio no proporciona información sobre la utilidad de la linfadenectomía pélvica posteriormente cuando las pacientes son randomizadas para radioterapia externa.

De manera similar, Benedetti Panici et al. [293] publicó un estudio con 514 pacientes con carcinoma endometrial que según el estudio preoperatorio estaba confinado al útero que fueron randomizadas en dos grupos: con histerectomía total con anexectomía bilateral con o sin linfadenectomía pélvica (la linfadenectomía paraaórtica se realizaba según la decisión de cada cirujano). Tras un seguimiento de 48 meses, no existieron diferencias significativas en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad entre los dos grupos.

En el estudio observacional de Chang et al. [288] se comparaban los resultados de 12.333 mujeres con carcinoma endometrioide de endometrio que fueron sometidas a estadificación quirúrgica con linfadenectomía (73 % con estadio I) con los resultados de 27.063 mujeres en las que no se realizó linfadenectomía (84 % con estadio I). La conclusión fue que en las pacientes con estadio I y grado 1 o 2 la linfadenectomía no se asociaba a beneficio en la supervivencia.

La Society of Gynecologic Oncologists y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y las guías NCCN aconsejan que se realice una estadificación quirúrgica completa para seleccionar el tratamiento postquirúrgico óptimo siendo esta la tendencia más generalizada. La linfadenectomía es considerada por muchos a la vez diagnóstica y terapéutica ya que reduce el volumen de tumor en el caso de que existan metástasis ganglionares. Pero dicha linfadenectomía también está asociada con morbilidad: Abu-Rustum et al. encontraron que se desarrollaba linfedema en el 3% de las pacientes a las que se les extirparon diez o más nódulos [294]. Además es más frecuente el íleo postoperatorio [279].

No existen estudios randomizados que comparen los resultados de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica frente al muestreo linfático selectivo. Mariani et al. en un estudio retrospectivo demuestra que la linfadenectomía pélvica y paraaórtica reduce la frecuencia de recurrencia a nivel pélvico en pacientes con estadios avanzados asociada a radioterapia [289]. Chan et al. determina que la linfadenectomía extendida mejora la supervivencia en mujeres con carcinoma de endometrio de riesgo intermedio/alto [290].

En cuanto a la realización de linfadenectomía paraaórtica en estadios iniciales también es discutida. Aproximadamente el 5% de las pacientes tiene afectación de los ganglios paraaórticos en ausencia de nódulos pélvicos negativos [295]. Aún así, el beneficio diagnóstico de la linfadenectomía es limitado. En mujeres con enfermedad agresiva parece que proporciona beneficio terapéutico. En una larga serie de 1453 pacientes con carcinoma endometrial tipo endometrioide se produjeron 10 recurrencias paraaórticas de las cuales 1 fue en un tumor de grado 2 y 9 en tumores de grado 3, no presentándose en tumores de grado 1 [296].

Por otro lado, se ha demostrado que el manejo quirúrgico por parte de ginecólogos especializados en oncología es superior a los ginecólogos generales [297-299].

Con todo lo expuesto se extraen diferentes conclusiones [195]:

- Es el mejor método para conocer la situación ganglionar de las pacientes e identifica aquellas que pueden requerir radioterapia extensa.
- Alarga el tiempo quirúrgico, a la vez que aumentan las complicaciones intraoperatorias, especialmente cuando se asocia linfadenectomía paraaórtica. Si además se utiliza radioterapia adyuvante en área paraaórtica se aumentan mucho la tasa de complicaciones.
- La tasa de afectación ganglionar en pacientes con estadios iniciales de carcinoma de endometrio es baja.
- No existe evidencia de que la linfadenectomía mejore la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma de bajo y moderado riesgo.
- Pacientes sin linfadenectomía con algunos factores de los anteriormente mencionados deberían considerarse para nueva intervención quirúrgica para abordaje retroperitoneal versus radioterapia pélvica.
- Existe un determinado grupo de pacientes no aptas para cirugía compleja que incluya linfadenectomía, como consecuencia de su mal estado cardiaco, pulmonar, metabólico etc. y otras (obesidad extrema) en las que técnicamente resultará difícil o incluso imposible, si bien con experiencia adecuada es posible realizarla de forma segura hasta en el 97% de las pacientes [300].
- Se trata de un procedimiento que requiere un cirujano familiarizado con la cirugía del cáncer ginecológico.
- Se debe realizar un esfuerzo para lograr el mayor número de linfadenectomías siempre que ello lleve a un menor uso de radioterapia adyuvante y por supuesto, sin perder el sentido común e informando a las pacientes, sobre la base de la evidencia disponible en la actualidad, del riesgo-beneficio.
- La realización de linfadenectomía completa es altamente recomendable en las pacientes aptas para cirugía extensa que presenten tumor invasivo en 1/3 externo de miometrio, tumor indiferenciado, invasión vasculolinfática, tipos histológicos desfavorables (seroso papilar, células claras), afectación cervical y/o anexial y enfermedad peritoneal.

1.9.2.5. Ganglio Centinela en el Carcinoma de Endometrio.

La biopsia del ganglio centinela en el carcinoma de endometrio aún se encuentra en fases de investigación [301], considerándose hoy en día experimental. La hipótesis del ganglio centinela es que las células cancerígenas migran desde el tumor principal y colonizan uno o varios ganglios antes de afectar al resto de ganglios. Si se detecta la primera estación ganglionar y se confirma que no está afectada, entonces no sería necesaria la linfadenectomía ya que sabremos que no hay afectación metastásica nodular. La inyección peritumoral de marcadores o trazadores permite la identificación del ganglio centinela. Los primeros estudios al respecto fueron en el melanoma y en el carcinoma de mama.

El lugar de inyección del trazador en el carcinoma endometrial es controvertido [301]. Distintos estudios han evaluado la posibilidad de realizar la punción cervical, intramiometrial a través de la serosa y endometrial vía histeroscópica [302-304], sin encontrarse resultados definitivos.

1.9.2.6. Laparoscopia versus Laparotomía.

Durante los últimos años la técnica laparoscópica ha ido ganado terreno a la técnica laparotómica clásica en la cirugía en general y en la ginecología en particular.

La estadificación y tratamiento del carcinoma de endometrio pueden ser abordados por vía laparoscópica con igual radicalidad e intención curativa que en la laparotómica [257].

Existen varios estudios que analizan los resultados de ambas vías llegando en su mayoría a la conclusión de que ambas técnicas obtienen la misma supervivencia y tasa de recurrencias mientras que la laparoscopia genera menos complicaciones intra y postoperatorias. La mayoría de los estudios son retrospectivos [305-318] existiendo algunos estudios prospectivos [319-323]. Hoy en día existen dos largos estudios prospectivos en marcha para analizar ambas técnicas en el tratamiento del carcinoma de endometrio: Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium y el puesto en marcha por la GOG, 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. La fase de reclutamiento

finalizó en septiembre de 2006. El estudio planteado por la GOG denominado LAP-2 que compara ambas vías de abordaje ha presentado los resultados preliminares demostrando que la laparoscopia es superior en términos de calidad de vida y recuperación con un menor número de complicaciones precoces pero aún no se tienen datos sobre la supervivencia de las pacientes en función de la vía de abordaje. Existe un meta-análisis publicado en abril 2009 por The Korean Meta-Analysis Study Group. Ju et al. [324] analizaron 13 estudios sobre el tema y llegaron a la conclusión ya comentada.

Algunos autores promueven la realización de coagulación bilateral de las trompas de Falopio previo a la inserción del manipulador uterino para evitar la posible dispersión de células cancerígenas a la cavidad uterina [325-326]. Por el mismo motivo debe evitarse la morcelación del útero, de ahí que haya grupos que pongan como límite un diámetro uterino menor o igual de 8 centímetros para la laparoscopia [257].

En cuanto a la realización de histerectomía total laparoscópica o vaginal asistida por laparoscopia suele venir determinado por las preferencias de cada cirujano. Ambas tienen resultados similares a todos los niveles. Las pacientes obesas parecen beneficiarse de la histerectomía total laparoscópica en cuanto al tiempo de cirugía [327].

1.9.2.7. Histerectomía Vaginal.

No se contempla como tratamiento de elección en el tratamiento del carcinoma endometrial y ha sido prácticamente sustituida por la laparoscopia.

Existen una serie de casos excepcionales en los que se podría plantear la histerectomía vaginal con doble anexectomía como tratamiento [251]:

- Adenocarcinoma endometriode grado I sin invasión miometrial (RMN)
- Prolapso uterino.
- Tamaño uterino normal o levemente agrandado.
- Alto riesgo quirúrgico.
- Contraindicación de anestesia general.

1.9.3. Grupos Tumorales de Riesgo.

Tras la estadificación quirúrgica podemos establecer grupos de riesgo para evaluar la necesidad de tratamiento adyuvante.

Grupos de riesgo patológico: Criterios de la GOG modificados [195, 401].

BAJO RIESGO: - No requiere RT pélvica postoperatoria

Estadio IA G1-2

Estadio IB G1-2

RIESGO INTERMEDIO: - Riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal sin RT. (La braquiterapia sola podría ser suficiente, con menor morbilidad)

Estadio IA G3

Estadio IB G3

Estadio IC G1-2

Estadio II (oculto) G1-2 (considerado por algunos autores de riesgo intermedio)

ALTO RIESGO: - Requiere tratamiento postoperatorio radical con RT.

(se están estudiando opciones de añadir QT adyuvante)

Estadio IC G3 (considerado por algunos autores de riesgo intermedio)

Estadio II

Estadio III

Carcinoma Seroso-papilar

Carcinoma de células claras

Afectación ganglionar

Afectación del espacio vasculo-linfático

En función de la edad el GOG identificó un grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto para metástasis ganglionar según tres variables:

- Invasión de tercio externo de miometrio,

- G2-3,
- Invasión vasculo-linfática.

Se consideran pacientes con RIESGO INTERMEDIO-ALTO:

1. Pacientes mayores de 70 años con una variable
2. Pacientes mayores de 50 años con dos variables
3. Pacientes de cualquier edad con las tres variables

El estudio PORTEC considera de riesgo intermedio, las pacientes de 60 años o más.

1.10. Factores pronósticos.

Los factores pronósticos más importantes en el carcinoma de endometrio son:

1.10.1. Estadio y afectación ganglionar.

El estadio de la enfermedad es la variable pronostica más significativa en la supervivencia del cáncer de endometrio [333]. En la Tabla 11 donde se muestran las estadísticas de la FIGO del estudio publicado por Creasman en 2006, se puede ver el pronóstico de las pacientes según el estadio. Se puede observar como a mayor estadio, menor supervivencia global, incluso entre los subestadios: el subestadio Ia tienen una supervivencia del 90.8 % frente al 85.4 % del estadio IC.

Tabla 11: *Supervivencia global según estadios FIGO del carcinoma de cuerpo uterino. Estadísticas de la FIGO 1999-2001, n=7990 [328].*

Estadio	Pacientes (n)	Edad media (años)	Supervivencia global (%)					Hazard ratio (IC95%)
			1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
IA	1054	59.0	98.2	96.6	95.3	93.7	90.8	referencia
IB	2833	62.1	98.7	96.6	94.6	92.5	91.1	0.9 (0.7-1.2)
IC	1426	66.2	97.5	93.7	89.7	87.2	85.4	1.4 (1.1-1.8)
IIA	430	63.8	95.2	93.2	89.0	86.0	83.3	1.8 (1.3-2.5)
IIB	543	63.8	93.5	85.3	80.3	76.7	74.2	2.8 (2.1-3.7)
IIIA	612	63.0	89.0	79.9	73.3	69.4	66.2	4.4 (3.4-5.8)
IIIB	80	67.0	73.5	61.6	56.7	52.7	49.9	7.3 (4.8-10.9)
IIIC	356	61.6	89.9	74.5	66.3	61.5	57.3	6.2 (4.7-8.2)
IVA	49	64.5	63.4	46.7	34.4	29.1	25.5	14.0 (9.2-21.2)
IVB	206	63.9	59.5	37.0	29.0	22.3	20.1	16.1 (12.2-21.3)

Extraído de Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.

Es importante destacar la importancia de la estadificación quirúrgica en la supervivencia de las pacientes. Ya en 1991, Morrow et al. [329] demostraron en un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) de 895 pacientes con estadios I y II de carcinoma endometrial endometriode o adenoescamoso la mayor supervivencia de las pacientes con estadificación quirúrgica frente a estadificación clínica. Incluso se establecen datos de supervivencia global a 5 años según los datos obtenidos en la estadificación quirúrgica (Tabla 12). En las estadísticas de la FIGO ya comentadas se confirma este hecho: las pacientes con estadio I quirúrgico tienen una supervivencia global del 90% frente al 54% de las pacientes con estadio I clínico [328]. Esto sugiere que las pacientes con estadificación clínica tenían enfermedad oculta no apreciada clínicamente.

Un factor importante dentro del estadio es la afectación ganglionar. Según los estudios de la GOG [256] las metástasis ganglionares, en el estadio I, son relativamente frecuentes siendo del 10% en los ganglios pélvicos y del 7% para los paraórticos. La tasa más alta de afectación ganglionar, entre el 14 y el 34%, se encuentran entre los cánceres con grado de diferenciación 2 y 3 con invasión del tercio externo del miometrio. Por otra

parte se calcula que el 60% de las pacientes con los ganglios aórticos afectados se produce una recidiva tumoral en los siguientes 5 años [329].

Tabla 12: *Recurrencia a los 5 años en carcinoma endometrial basados en factores de riesgo demostrados en la estadificación quirúrgica [329].*

Factor de Riesgo	Recurrencia a los 5 años (%)
Metástasis en ganglios paraaórticos	41
Metástasis en ganglios pélvicos o en anejos	58
Invasión del espacio linfovascular	55
Citología peritoneal positiva	56
Invasión del segmento uterino inferior o cérvix	70
Sin factores de riesgo	93

Modificado de 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 Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 Jan;40(1):55-65

1.10.2. Invasión Miometrial y Grado Histológico.

Ambos factores mantienen una relación fuerte con el pronóstico del carcinoma endometrial. El grado histológico creciente del tumor y la penetración miometrial se vinculan con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, metástasis en los anejos, lavados citológicos peritoneales positivos, recurrencia en la cúpula vaginal y diseminación hematológica [328].

Creasman et al. [328] analizan la invasión miometrial independiente del grado y en relación con el mismo en la probabilidad de encontrar metástasis ganglionares. Sin considerar el grado tumoral, cuando no existía invasión miometrial, el porcentaje de afectación de los ganglios pélvicos era del 1.81%, paraaórticos del 0.17% y de ambos del 0.60%, mientras que invasiones superiores al cincuenta por ciento nos encontramos afectación del 18.41% de los pélvicos, 1.56 % de los paraaórticos y 6.14% de ambos. Cuando se evalúa el grado y la invasión miometrial conjuntamente, como es lógico, las metástasis ganglionares aumentan con ambos. En pacientes con grado 1 y sin afectación miometrial existen una probabilidad del 1.43% de metástasis pélvicas y sólo un 0.63% de metástasis paraaórticas, mientras que en pacientes con grado 3 e invasión profunda tienen una probabilidad de 37% y 13% respectivamente.

La invasión miometrial y el grado del tumor se comportan como factores determinantes en la probabilidad de recidiva. Morrow et al. [329] en 1991 asociaban estos dos factores con la probabilidad de recidiva tumoral en el estadio I del carcinoma endometrial, encontrando que en grado 1 con afectación menor de un tercio del miometrio existía una probabilidad de recidiva del 3.8 % mientras que en grado 3 con invasión mayor de un tercio la probabilidad sube a un 19%. Según estudios, el mayor factor determinante de recurrencia en ausencia de metástasis, es el grado 3 tumoral (RR=15) [256].

Hoy en día es difícil establecer la implicación de estos factores en las recidivas locales debido al uso de braquiterapia adyuvante asociada o no a radioterapia externa. Así se demuestra en el estudio de Morrow et al. que la probabilidad de recidiva comentada con anterioridad se reduce a cero al utilizar braquiterapia [329].

1.10.3. Afectación segmento uterino inferior.

La afectación del segmento uterino inferior, sin afectación cervical, se ha relacionado con enfermedad ganglionar [256,330], y por lo tanto hace que estas pacientes sean consideradas de alto riesgo para recidiva tumoral.

1.10.4. Histología.

La histología tumoral es ampliamente reconocida como un factor pronóstico importante. En una revisión retrospectiva de 388 pacientes de la Clínica Mayo se encontraron en 52 mujeres (13%) carcinomas de histología no endometriode: 20 adenoescamosos, 14 seroso-papilares, 11 de células claras y 7 indiferenciados. Se observó que mientras en los endometrioides presentaban una supervivencia global de 92%, en el grupo del subtipo histológico no endometriode se encontraba una supervivencia global de un 33% [331]. Al momento de la estadificación quirúrgica, el 62% de las pacientes de este grupo presentaban diseminación extrauterina de la enfermedad.

Posteriormente, Zaino et al. [332] analizaron el pronóstico de los carcinomas con diferenciación escamosa en un estudio clinicopatológico del GOG de enfermedad en estadios I y II. Comprobaron que el comportamiento biológico en el subtipo adenoescamoso dependía del grado histológico y de la profundidad de la invasión del

componente glandular y por lo tanto se consideró similar al adenocarcinoma endometriode [3]. Zaino et al. recomendaron que las denominaciones de adenoacantoma y carcinoma adenoescamoso se sustituyeran por el término de adenocarcinoma con diferenciación escamosa [333].

Los carcinomas seroso-papilares tienen mal pronóstico aun en ausencia de invasión miometrial profunda o metástasis ganglionares, ya que no se correlaciona el grado o la invasión miometrial con la afectación extrauterina del carcinoma. En un estudio sobre 50 pacientes con carcinomas seroso-papilares se observó que no existía correlación entre la invasión y la extensión extrauterina: pacientes sin invasión miometrial, el 43% presentaba enfermedad fuera del útero; el 37% de las pacientes con invasión inferior al cincuenta por ciento; y el 35% de las pacientes con invasión superior al cincuenta por ciento la presentaban [334]. Los mecanismos propuestos para explicar la diseminación intrabdominal de estos tumores incluyen la diseminación transtubárica, la invasión vascular linfática y la enfermedad multifocal.

Los carcinomas de células claras presentan una mayor invasión del espacio vascular. En una revisión de 181 pacientes con carcinoma endometrial de células claras se encontraron supervivencias globales a los 5 y 10 años de 43 y 39% respectivamente. Dos tercios de las recaídas ocurrieron fuera de la pelvis, más a menudo en la parte superior del abdomen, en el hígado y los pulmones [335].

Existen dos grandes estudios que analizan las diferentes supervivencias de los carcinomas seroso-papilares y los células claras:

El primero es una compilación de 4180 mujeres con carcinoma endometrial de alto riesgo de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) entre 1988 y 2001 [336]: 1473 presentaban carcinomas seroso-papilares, 391 células claras y 2316 tenían carcinoma endometriode grado 3. Los resultados fueron: existía mayor proporción de estadios III y IV en carcinomas seroso-papilares (52%) y células claras (36%) que en los endometrioides (26%). Las tasas de supervivencia a los cinco años fueron para los serosos-papilares de 55%, para los células claras de 77% y para los endometrioides grado 3 de 77%.

El otro son las estadísticas de la FIGO de Creasman et al. [328] de 2006. En ellas refieren que los tumores endometrioides (incluyendo todos los estadios) tienen una supervivencia a los cinco años del 83% comparado con el 62% de los células claras y el

53% de los seroso-papilares. Estos datos pueden explicarse en el hecho de que los subtipos histológicos comentados suelen debutar en estadios más avanzados, pero en el mismo estudio se demuestra que si comparamos los distintos subtipos en los mismos estadios se observa un peor pronóstico de los células claras y los seroso-papilares: los carcinomas endometrioides en estadio I tienen una supervivencia del 90% a los cinco años, mientras que los células claras tienen una supervivencia del 85% y los papilares del 80%, y así en todos los estadios.

Además, tanto en estos dos estudios como en otros, se comenta la peor supervivencia en mujeres de raza afroamericana que en mujeres de raza caucasiana con carcinomas de estas extirpes celulares.

Los carcinomas de células escamosas del endometrio son raros. En una revisión de la bibliografía, Abeler et al. [337] estimaron que el índice de supervivencia para pacientes con enfermedad en estadio I era del 36%.

1.10.5. Invasión del espacio vascular.

La incidencia general de invasión vascular linfática en el carcinoma endometrial en estadio I se aproxima a un 15% aunque se incrementa conforme aumentan la invasión y el grado histológico [251]. Hanson et al. [339] informaban de un 5% de invasión vascular en pacientes con infiltración limitada al tercio interno del miometrio mientras que se encontraba en el 70% de las pacientes con afectación del tercio externo. También mostraban invasión vascular en un 2% si el grado tumoral era 1 mientras que se encontraba en un 42% si el grado era 3. Ambros y Kurman [340] demostraron mediante análisis multivariante de una muestra de 57 pacientes con estadio I que la invasión miometrial, el estudio de la ploidía y la invasión vascular se correlacionaba significativamente con la supervivencia.

La invasión del espacio vascular es un factor de riesgo independiente para recurrencia y muerte por carcinoma endometrial de todos los tipos histológicos [340-343]. Aalders et al. [340] demostraron que existía un 26.7% de muerte y recurrencia en las pacientes con invasión linfovascular en carcinoma endometrial estadio I frente a un 9.1% en las que no ($p < 0.01$). Abeler et al. [342] en una revisión de 1974 casos informaron de un índice de supervivencia a los cinco años de 83.5% para pacientes sin invasión vascular demostrable frente a un 64.5% en las que sí existía.

En el estudio de la GOG, la invasión del espacio vascular conlleva un riesgo relativo de muerte de 1.5 [344].

1.10.6. Edad.

Parece ser que la edad pudiera ser un factor pronóstico independiente en el carcinoma endometrial, aunque estudios que apuntan lo contrario. Quin et al. [345] dicen que las mujeres con edades menores de 40 años tienen mejor pronóstico ya que presentan lesiones mejor diferenciadas y menos invasivas. Otros estudios comentan que las pacientes mayores tienen mayor tasa de recurrencias y menor supervivencia [346,347]. Por otro lado Mundt et al. analizaron 455 pacientes con carcinoma endometrial estratificándolos por edades y concluyeron que la edad no era un factor pronóstico para la recurrencia del tumor [348].

Lo que sí parece estar demostrado es que en las pacientes de mayor edad es más frecuente la invasión miometrial profunda, mayor grado tumoral y estadios de enfermedad más avanzados, lo que podría explicar que en estas pacientes hubiera más recaídas [349-352]. Otros autores comentan la posibilidad de que estas pacientes sean sometidas a tratamiento menos agresivo por lo que exista más probabilidades de recidiva [350-352]. En cualquier caso, parece que incluso cuando se realiza el mismo tratamiento que a las pacientes jóvenes, presentan más recurrencias y menor supervivencia que estas últimas [280].

El Gynecologic Oncology Group (GOG) [344] publica índices de supervivencia relativa a cinco años de 96.3% para 28 pacientes menores de 40 años de edad, de 87.3% para 261 pacientes de 51 a 60 años, de 78% para 312 pacientes de 61 a 70 años, de 70.7% para 119 pacientes de 71 a 80 años y de 53.6% para 23 pacientes mayores de 80 años de edad ($p < 0.001$). Todas las pacientes tenían estadios I o II oculto. Se calculó el riesgo relativo de muerte para cada grupo de edad con la edad de 45 años como punto de referencia arbitrario: 2.0 a los 55 años, 3.4 a los 65 años y 4.7 los 75 años de edad.

1.10.7. Citología peritoneal positiva.

El significado pronóstico de la citología peritoneal positiva es muy controvertido como ya se ha comentado. En la tabla 13 se muestran los porcentajes de lavado peritoneal

positivo en carcinoma endometrial en estadio I que describen distintos autores. Actualmente, aunque se sigue contemplando como dato importante para toma de decisiones en el tratamiento adyuvante, se ha eliminado del estadiaje de la FIGO.

Tabla 13: *Incidencia de citología peritoneal positiva en el carcinoma endometrial en estadio I [333].*

Autor	Casos	Citología positiva	Porcentaje (%)
Creasman et al. 1981 [353]	167	26	15.6
Creasman et al. 1987 [256]	621	76	12.2
Harony et al. 1988 [354]	276	47	17.0
Hirai et al. 1989 [355]	173	25	14.4
Lurain et al. 1989 [256]	157	30	19.1
Takeshima et al. 2001 [356]	534	119	22.3
Total	1928	323	16.6

Extraído de Neville FH. Cáncer uterino. En: Berek JS, Hacker NF. Ginecología oncológica práctica. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006. Págs. 397-442.

Un hecho constatado es que los resultados positivos en los lavados son más frecuentes en pacientes con grado histológico 3, metástasis en los anejos, invasión miometrial profunda, ganglios pélvicos o paraaórticos positivos [256,265,269,353-257].

El estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) de Morrow et al. [329] analizó 697 pacientes con resultado conocido en la citología y seguimiento adecuado. La enfermedad recurrió en 25 de las 86 pacientes con resultado positivo (29.1%) frente a las 64 recurrencias en las 611 con resultado negativo en la citología (10.5%). De las 25 recaídas en las pacientes con citología positiva, 17 fueron recaídas extraperitoneales, por lo que la influencia sobre las recaídas es relativa. Aún así, se estimó un riesgo relativo de muerte para las pacientes con lavado positivo de 3.

Otros autores como Kadar et al. [269] estudiaron 269 con cáncer endometrial estadios I y II e informaron que los resultados positivos del lavado peritoneal no influían en la supervivencia si la enfermedad se limitaba al útero, influyendo sólo cuando la enfermedad afectaba a los anejos, a los ganglios linfáticos o al peritoneo.

En una revisión bibliográfica realizada por Milosevic et al. [358] referente a mujeres con cáncer endometrial en estadio I asociaron los resultados peritoneales positivos a el grado tumoral y a la invasión miometrial: con grado 1 mostraban resultados

positivos en el 8.3%, con grado 2 mostraban un 12.1% y con grado 3 un 15.9% de positividad. En cuanto a la invasión miometrial, si era superficial se encontraban citologías positivas en el 7.6% y si era profunda era positivos en el 17.2%. Con estos resultados concluyeron que el mal pronóstico que acompaña a la citología peritoneal positiva es debido fundamentalmente a los factores pronósticos adversos relacionados y que por lo tanto su hallazgo aislado no justifica tratamiento adyuvante.

Takeshima et al. [356] estudiaron 534 pacientes con cáncer endometrial para valorar su importancia pronostica concluyendo que no eran un indicador pronóstico independiente y se sumaron a la idea de que está influido por otros factores pronósticos. Consideraron que las pacientes con resultados positivos en ausencia de otros factores de pronóstico adverso no ameritaban un ascenso de grado [333].

Por todo ello, como ya se ha comentado con anterioridad, hasta que existan estudios prospectivos que analicen los beneficios de la terapia adyuvante en estos casos, se deben individualizar los casos para establecer la mejor actitud terapéutica.

1.10.8. Grado nuclear.

El grado nuclear parece ser un indicador pronóstico importante [333]. Christopherson et al. [359] encontraron que la gradación nuclear era un factor pronóstico más exacto que el grado histológico. Sin embargo la bibliografía expresa gran variabilidad respecto a los criterios para la gradación nuclear y la reproductibilidad intra e interobservador en pobre.

1.10.9. Raza.

Las mujeres de raza afroamericana presentan peores resultados que las de raza caucasiana, hecho que no se explica completamente por factores socio-económicos [296,360-364]. Se ha observado que en las pacientes afroamericanas muestran una mayor tendencia a desarrollar tumores de mal pronóstico (endometrioides grado 3 y no endometrioides) [365,366]. Otra explicación es que, al menos en los carcinoma seroso-papilares de estas pacientes, se ha observado un aumento en la expresión del HER2 [22].

En cuanto a la raza asiática, se ha podido ver que la proporción de cánceres diagnosticados en mujeres jóvenes es mayor en las asiáticas que en las caucásicas: 1 de cada 50 mujeres asiáticas con cáncer endometrial es diagnosticada antes de los 35 años frente a las caucásicas, 1 de cada 150 [367].

1.10.10. Tamaño tumoral.

Considerar o no el tamaño tumoral como factor pronóstico en el carcinoma endometrial es controvertido ya que existen estudios que apuntan las dos posibilidades.

Schink et al. estudian el tema en dos artículos. El primero de ellos en 1987 [368] donde evalúan 91 pacientes. Mediante análisis multivariante determinaron que el tamaño tumoral es un factor determinante en la aparición de metástasis linfáticas: si el tumor es menor o igual a 2 centímetros existe una probabilidad de metástasis ganglionar del 5.7%, mientras que si exceden los 2 centímetros aparecen metástasis en el 21.7% o si afectan a toda la superficie endometrial se dan metástasis en el 40% de los casos. No existieron metástasis en tumores menores de 2 cm con invasión superficial del miometrio. Por ello consideran el tamaño tumoral como factor para clasificar a las pacientes en grupos de riesgo: si es mayor de 2 cm, sería de alto riesgo mientras que si es menor o igual a 2 cm y sin invasión miometrial no se debería realizar linfadenectomía.

El segundo es de 1991 [369] donde estudian 142 pacientes con carcinoma endometrial estadio I. Aparecieron metástasis tumorales en el 4% de las pacientes con tumores no mayores de 2 cm de diámetro, en el 15% con tumores mayores de 2 cm y en el 35% con tumores que afectaban toda la cavidad uterina (análisis multivariante significativo). Las supervivencias a cinco años fueron de 98% las pacientes con tumores menores o iguales a 2 cm, 84% con tumores mayores de 2 cm y 64% con tumores que afectaban toda la cavidad (Mantel-Cox $p=0.0005$), considerando el tamaño tumoral como un factor pronóstico determinante para el carcinoma endometrial.

Por otro lado Shah et al. [370] estudiaron 345 pacientes de manera retrospectiva. Los resultados fueron: según aumenta el tamaño tumoral, el riesgo de metástasis aumenta, aunque existe riesgo de metástasis incluso en tumores menores de 2 cm (riesgo de 6.3%). Tumores mayores de 2 cm tienen una incidencia de metástasis ganglionar de 23.3%. En el análisis univariante se comprobó que el tamaño tumoral era predictor de enfermedad extrauterina con una odds ratio de 1.4 (IC 95% 1.2-1.6). En el análisis multivariante el

tamaño tumoral no era factor predictor de recurrencia. Por ello concluyeron que el tamaño tumoral se correlaciona con enfermedad extrauterina pero no es una variable predictora independiente.

1.10.11. Ploidia.

Alrededor del 25% de las pacientes con carcinoma endometrial tienen tumores aneuploides. Las pacientes con tumores aneuploides tienen un riesgo mucho mayor de recurrencia temprana y muerte por causa de la enfermedad [339,371,372].

Zaino et al. [373] en un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) estimó que el riesgo relativo es de 4.1 para muerte relacionada con la enfermedad para pacientes con tumores aneuploides.

Susini et al. [374] realizaron un estudio prospectivo con 174 pacientes que fueron sometidas a cirugía para tratamiento. Se encontraron 49 pacientes con aneuploidía (28.2%). Estas pacientes mostraban una significativa reducción del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia ($p < 0.0001$). La supervivencia a los 10 años era del 53.2% para los tumores aneuploides frente al 91% de los tumores diploides. En el análisis multivariante la aneuploidía fue el predictor independiente más importante para mal pronóstico, seguido por la edad y el estadio. Las pacientes con tumores aneuploides tenían una significativa mayor tasa de recurrencias (5.03) y de muerte por enfermedad (6.50) que las pacientes con tumores diploides. Por ello concluyeron que la presencia de carcinomas aneuploides identifican los casos como de alto riesgo entre las pacientes que se consideran de bajo riesgo según el estadio y el grado de diferenciación.

1.10.12. Receptores hormonales y marcadores biológicos.

El análisis de algunos marcadores biológicos o la expresión de receptores de estrógenos o progesterona por parte del tumor podría permitir establecer con mayor precisión el pronóstico de las pacientes con carcinoma endometrial [280, 372, 375-384].

En general los niveles de receptores estrogénicos y de progesterona mantienen una relación inversa con el grado histológico [333]. Sin embargo, ya se demostró que el contenido de estos receptores son indicadores pronósticos independientes para el cáncer

endometrial. Las pacientes cuyos tumores son positivos para uno o ambos receptores tienen mayor supervivencia que aquellas que carecen de receptores [385-388].

La ausencia de expresión de receptores de progesterona se ha relacionado con la presencia de metástasis linfáticas y menor supervivencia en algunos estudios [378,379]. La expresión de receptores estrogénicos parece tener menos valor predictivo que los receptores de progesterona, aunque existen estudios en los que se afirma que las mujeres con tumores en estadio I, la ausencia de receptores de estrógenos es predictor de recurrencia independientemente del grado [380].

En cuanto a los marcadores biológicos ya comentados al inicio de la introducción se conoce que influyen en el pronóstico del cáncer de endometrio aunque en muchos de ellos no está establecida su importancia real.

Parece que está demostrado que las mutaciones en el gen supresor p53 y la expresión excesiva del protooncogén HER-2/*neu* tienen cierta importancia pronóstica [23,34,35,389] siendo estos los marcadores biológicos más valorados. El papel del K-*ras* es todavía incierto aunque suelen ser tumores de peor pronóstico, en edades superiores a los 60 años y con mayor capacidad de metastatizar [16].

Aunque el desarrollo de los marcadores tumorales pueda colaborar en la determinación de grupos de pacientes de riesgo junto con los factores clínicos e histológicos, aún no se puede recomendar su uso cotidiano necesitándose más estudios.

1.11. Tratamiento

1.11.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección en el carcinoma de endometrio es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y ha de realizarse siempre que sea posible. A esta se asociará lavados peritoneales, linfadenectomía pélvica y paraórtica y/o omentectomía según se ha determinado previamente.

La técnica quirúrgica ya ha sido expuesta y discutida en el apartado de la estadificación quirúrgica.

1.11.2. Tratamiento Radioterápico

La necesidad de un tratamiento coadyuvante depende de los factores de riesgo ya expuestos previamente que nos dividen a las pacientes en tres grupos: alto, intermedio y bajo riesgo de recurrencia. En este apartado se expondrán las características propias de la técnica y posteriormente se expondrán qué pacientes son subsidiarias de la misma.

ESQUEMAS DE RADIOTERAPIA EN CARCINOMA DE ENDOMETRIO (extraído de la Guía Clínica del Adenocarcinoma de Endometrio. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Enero 2007)

1.- Radioterapia externa: en carcinoma de endometrio se realiza con fotones de alta energía (10-18 MV) de acelerador lineal:

a) *Radioterapia externa pélvica*, mediante cuatro campos isocéntricos antero posterior - postero anterior y laterales opuestos, según técnica “box” conformados para incluir el lecho quirúrgico, áreas ganglionares obturadoras, ilíacas internas, ilíacas externas e ilíacas comunes. Desde debajo de los agujeros obturadores hasta el límite superior de L5. Se sigue un ritmo de 2 Gy 5 veces por semana al entrecruzamiento de haces (100%) o 1'8 Gy en casos de obesidad severa o alto riesgo.

b) *Radioterapia externa abdomen total*, con campos opuestos antero posterior - postero anterior a distancia foco piel de 100-110 cm incluyendo toda la cavidad peritoneal. Se coloca en decúbito prono. Se sigue un ritmo de 1'02 Gy por sesión 5 veces por semana, hasta alcanzar la dosis total abdominal de 27'54 Gy. A los 13,26 Gy se realiza protección renal posterior, y a los 22,44 Gy se realiza protección de lóbulo derecho hepático en antero posterior - postero anterior. De forma simultánea, se irradia un campo pélvico en box dando 0'6 Gy por los campos laterales y 0'24 Gy en antero posterior - postero anterior, de modo que la pelvis recibe diariamente 1'86 cGy. En 27 sesiones la pelvis recibe una dosis total de 50'22 Gy

c) *Radioterapia externa pélvica y para-aórtica*, igual que radioterapia externa pélvica, con cuatro campos, pero incluyendo área paraaórtica baja hasta L2, que incluye ganglios de arterias renales, o paraaórtica completa hasta D10-11, en un único volumen.

2.- Braquiterapia: se realiza con Iridio-192 de alta tasa de dosis mediante el microSelectron. Se calcula la dosis equivalente de baja tasa (DE) para elegir el número de fracciones de alta tasa y la dosis por fracción.

- **Braquiterapia vaginal:** cuando la paciente está histerectomizada, se utilizan cilindros vaginales (dome) con fijación externa, sin anestesia. Se realiza de forma ambulatoria, dos o tres sesiones por semana. Se pauta siempre la dosis a 0'5 cm de la superficie del aplicador.

a) *Braquiterapia vaginal exclusiva:* Se dan dosis equivalente en baja tasa 70 Gy a superficie. Seis fracciones de 4'44 Gy a 0'5 cm de superficie del tercio superior vaginal. Longitud de carga 4 cm. Dosis total 26'64 Gy.

b) *Braquiterapia vaginal profiláctica tras radioterapia:* Se carga una fuente puntual en una sola posición para irradiar sólo la cúpula. Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 85 Gy en superficie del fondo vaginal, sumando la radioterapia externa pélvica y la braquiterapia.

- con cilindros de 3 cm de diámetro, tras radioterapia de 50 Gy, tres fracciones de 4'72 Gy a 0'5 cm hasta dosis total de 14'16 Gy (35 Gy DE). Tras RT 45-46 Gy, cuatro fracciones de 4'26 Gy hasta dosis total de 17'04 Gy (40 Gy DE).

- Con cilindros de 2'5 cm, tras radioterapia de 50 Gy, tres fracciones de 4'4 Gy hasta dosis total de 13'2 Gy. Tras radioterapia de 44-46 Gy, cuatro fracciones de 4 Gy hasta una dosis total de 16 Gy.

c) *Braquiterapia vaginal radical:* Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 90-100 Gy al fondo vaginal:

- Tras radioterapia externa 50 Gy, si no hay resto, cinco aplicaciones de 4 Gy a 0'5cm hasta dosis total de 20 Gy (50 Gy DE).

- Sin radioterapia previa, ocho aplicaciones de 7-7'5 Gy a superficie del tercio superior vaginal (90-100 Gy DE) y 5'5-6Gy a superficie de tercio inferior (64-72 Gy DE)

- **Braquiterapia ginecológica completa** cuando la paciente conserva el útero, colocando sonda endouterina para dar dosis a toda la cavidad uterina según imágenes de TAC de planificación o de ecografía endovaginal previa.

Siempre que sea posible se utilizará una doble sonda endouterina (histerometría de > 7 cm). Puede utilizarse una sola sonda endouterina y cilindros vaginales. Se pauta a un cm del final de la sonda y a 0'5-1cm de las paredes laterales del útero. Se realiza una o dos veces por semana, bajo anestesia o sedación.

Tras radioterapia externa se dan cuatro aplicaciones de 6 Gy (36 Gy DE) o cinco aplicaciones de 5'5 (40 Gy DE) para alcanzar una dosis total de 85 Gy equivalentes sumando radioterapia y braquiterapia.

Si no lleva radioterapia externa se dan cinco aplicaciones de 8'5 Gy (73 Gy DE) o seis de 8 Gy (80,7 Gy DE)

- **Braquiterapia intersticial** cuando existe afectación vaginal macroscópica después de radioterapia externa, o en metástasis de tercio inferior vaginal. Se utilizan agujas de plástico bajo anestesia. Se dan dos fracciones por día separadas al menos 6 horas entre sí

Si ha recibido radioterapia externa se dan seis o siete fracciones de 3-3'5 Gy a la isodosis del 85% hasta un total de 21-24'5 Gy (25-30 Gy DE).

Sin radioterapia externa, se realizan dos implantes separados dos semanas entre sí, dando seis o siete fracciones a 4 Gy por fracción en cada implante (31-37 Gy DE). Dosis total 48-52 Gy (63-68 Gy DE).

1.11.3. Tratamiento Quimioterápico

El tratamiento quimioterápico suele reservarse a pacientes con un carcinoma en estadio avanzado o recurrente.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LA GUÍA DEL CÁNCER CARE ONTARIO. AGOSTO DE 2004.

- Quimioterapia de combinación es mejor que con agente único (mayor tasa de respuesta)

- Paclitaxel en combinación con cisplatino/doxorubicina mejora tanto la tasa de respuesta como la supervivencia media; el uso de tres drogas se asocia a aumento de toxicidad.

- El tratamiento hormonal puede ser una opción para pacientes con pocos síntomas o como tratamiento paliativo en cáncer avanzado o recurrente.

- La evidencia en favor o en contra de varios regímenes de quimioterapia para carcinoma seroso papilar es limitada.

- La decisión de usar tres drogas (paclitaxel, cisplatino, doxorubicina) debe consultarse con la paciente. Se consigue un beneficio de tres meses en supervivencia media pero a costa de mayor toxicidad.

Existen múltiples estudios randomizados que proveen evidencia para la utilización de un tratamiento sistémico en el cáncer de endometrio avanzado o recurrente incluyendo una revisión de la Cochrane [390]. Existen algunas limitaciones en estos estudios como son poblaciones heterogéneas respecto histología, tipo de tratamiento previo (cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia), etc.

La información que aportan sobre calidad de vida y datos de supervivencia significativos es limitada.

Las tasas de respuesta son muy variadas según los distintos estudios:

- Doxorubicina: 17-27%.
- Cisplatino: 21%.
- Doxorubicina - cisplatino: 28 - 45%.
- Doxorubicina - ciclofosfamida 30%.
- Doxorubicina - paclitaxel: 43%

El estudio randomizado realizado por Felming et al. [391] informó de una tasa de respuesta del 57% para el triplete doxorubicina – paclitaxel - cisplatino frente al 34% para doxorubicina - cisplatino ($p < 0.01$).

Otro estudio randomizado comparó doxorubicina - cisplatino con radioterapia [392]: los resultados indican que la quimioterapia es superior a radioterapia en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Existía una alta tasa de recurrencia en ambos brazos (55%).

Cuatro trabajos no comparativos proveen evidencia para seroso papilar. La tasa de respuesta varió de 50 a 89%.

Existe una Revisión de la Cochrane del 2005 [390] en la que se identificaron 11 ensayos elegibles que incluyeron a 2288 pacientes entre los años 1974 y 2000. Fue posible realizar un metanálisis de los seis ensayos que comparaban mayor y menor cantidad de quimioterapia combinada y que incluyeron a 1135 pacientes. En ella concluyeron que la supervivencia libre de progresión mejoró significativamente (cociente de riesgo [CR; Hazard Ratio] =0,80; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,71 a 0,90; $p=0,004$), pero hubo sólo una tendencia hacia una mayor supervivencia (CR=0,90; IC del 95%: 0,80 a 1,03).

La toxicidad fue mayor con los regímenes de quimioterapia combinada. Solamente un ensayo mostró un beneficio significativo para la supervivencia con el agregado de paclitaxel a la quimioterapia combinada, pero esto ocurrió a expensas de una mayor toxicidad.

No hubo pruebas suficientes para evaluar si hubo algún beneficio con la quimioterapia citotóxica en cuanto al control de los síntomas o la calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento médico de apoyo.

No hay trabajos que comparen quimioterapia frente a hormonoterapia.

Además los autores del meta-análisis comentan que el régimen citotóxico óptimo para cáncer de endometrio avanzado está por definir, aunque nuestra revisión sugiere que debe contener paclitaxel o platino. Futuros trabajos deben incluir medición de calidad de vida y control de síntomas además de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Debe considerarse comparar quimioterapia con hormonoterapia en pacientes sin tratamiento previo con drogas.

1.11.4. Tratamiento Hormonal

El uso de la terapia hormonal para el tratamiento del carcinoma endometrial es aun controvertido tanto en tratamiento primario como en recidivas o carcinoma avanzado. El componente fundamental es la progesterona en sus diferentes variantes.

Existe una revisión de la Cochrane de 1999 [393] en el que se analiza el beneficio en la supervivencia del uso de progesterona tras cirugía primaria en el carcinoma de endometrio. Se identificaron seis ensayos que incluyen 4351 mujeres.

Tres ensayos incluyeron sólo mujeres con enfermedad estadio uno, en tanto que los otros tres incluyeron mujeres con enfermedad más avanzada. En base a cinco ensayos, la supervivencia global no fue mejorada por el tratamiento auxiliar con progestágenos (OR 1.05, intervalo de confianza del 95% 0.88 a 1.24). Las muertes por cáncer de endometrio y la recidiva de la enfermedad parecen ser reducidas por el tratamiento con progestágenos OR 0.88, intervalo de confianza del 95% (0.71-1.1) y 0.81, intervalo de confianza del 95% (0.65-1.01), respectivamente. Sin embargo, las muertes no relacionadas con el cáncer de endometrio fueron más frecuentes en mujeres tratadas con progestágenos OR 1.33 (1.02-1.73). Los autores concluyeron que la evidencia hasta la fecha no apoyaba el uso del tratamiento auxiliar con progestágenos para el tratamiento primario del cáncer de endometrio.

Actualmente con la introducción del DIU liberador de levonorgestrel se está planteando su uso en pacientes inoperables como refuerzo tras el tratamiento radioterápico primario e incluso como tratamiento inicial en estas pacientes. Dhar et al. [394] muestran una serie de cuatro casos de carcinoma en estadio I inoperable por alto riesgo anestésico. Encuentra una regresión total en una de las cuatro pacientes (25%).

A pesar de estos datos, hoy en día se suele utilizar como tratamiento paliativo en pacientes con carcinoma avanzado o con elevada edad.

1.11.5. Tratamiento según Grupos de Riesgo.

Como ya se ha comentado, para el valorar el tratamiento adyuvante tras cirugía, nos basamos en grupos tumorales de riesgo que evalúan el riesgo estimado de recaída de la enfermedad, basado en los factores antes comentados.

1.11.5.1. Riesgo bajo.

Pacientes con tumores en estadio I A-B, grado 1-2, sin afectación del espacio linfovascular ni del segmento uterino inferior.

El tratamiento de estas pacientes es la estadificación quirúrgica completa: histerectomía total extrafascial con doble anexectomía con evaluación intraquirúrgica de los ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos.

No existe evidencia que indique beneficio en el uso de radioterapia adyuvante en estas pacientes [329]. Dado el bajo riesgo de afectación ganglionar, la utilización de radioterapia aumentaría mucho la toxicidad en estas pacientes sin beneficio alguno [395].

Tampoco existe evidencia de si la utilización de quimio u hormonoterapia tras la cirugía reducen el riesgo de recurrencia o de muerte en estas pacientes por lo que no se recomienda su uso [393,396]

La afectación del segmento uterino inferior, como ya se ha comentado, ha sido considerado factor de riesgo de recurrencia por estar relacionado con enfermedad ganglionar [256,330], y las guías de actuación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) así lo consideran [397]. Lo que no está claro, es el riesgo de recidiva en pacientes con afectación del segmento uterino inferior, sin afectación linfática. Por ello, estas pacientes, si no presentan otros factores de riesgo adicionales, no deberían ser sometidas a radioterapia [398]

1.11.5.2. Riesgo intermedio.

Pacientes con estadios tumorales IA-B grado 3, IC grado 1-2.

En estas pacientes se recomienda realizar linfadenectomía pélvica e incluso paraórtica junto con la histerectomía extrafascial con doble anexectomía por el riesgo de afectación ganglionar.

Tras la cirugía existe un riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal por lo que se debe administrar radioterapia como tratamiento adyuvante.

Las guías de la NCCN recomiendan la posibilidad de usar radioterapia externa, braquiterapia o incluso ambas en la mayoría de estas pacientes [397,399]. En general, los diferentes autores no son partidarios de administrar radioterapia en pacientes con cirugía de estadificación completa, mientras que aquellas pacientes en las que no se haya realizado cirugía completa deberán ser remitidas para radioterapia o para seguimiento exhaustivo.

Radioterapia externa.

Existen varios ensayos prospectivos en fase III que evalúan el papel de la radioterapia adyuvante en el carcinoma endometrial con riesgo intermedio de recidiva

[340,400-402] demostrando que mejora el control local de la enfermedad pero sin incrementar significativamente la supervivencia. Así, en el estudio PORTEC-1 [400], se valoró el efecto de la radioterapia en las pacientes a las cuales se les realizaba únicamente una histerectomía sin cirugía de estadificación. De esta forma, el efecto independiente de la linfadenectomía no se vería confundido por el de la radioterapia y se obtendrían pruebas importantes acerca de los beneficios de la radiación adyuvante. Se demostró que no existían beneficios en la supervivencia global en las mujeres irradiadas con enfermedad de riesgo intermedio, pero sí se evidenció 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 [257]. El estudio GOG 99 [401], 392 mujeres con carcinoma catalogado de riesgo intermedio de recidiva fueron asignadas de manera randomizada a radioterapia externa versus no tratamiento tras cirugía (histerectomía con doble anexectomía, lavado peritoneal y muestreo selectivo ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos). En el brazo con radioterapia, se reducía significativamente la tasa de recurrencias pélvicas y vaginales (3 frente 12% en los primeros 2 años) pero no demostró mayor supervivencia global a los 4 años (92 frente 86 %).

En un meta-análisis reciente [403] se confirma el mejor control de la recidiva pélvica pero sigue sin mostrarse beneficio alguno en la supervivencia global.

El problema que tiene la utilización de la radioterapia externa es la toxicidad asociada a la misma, sobre todo la gastrointestinal, que se produce en un 60% de las pacientes con radioterapia pélvica [280]. En el GOG 99 se encontraron complicaciones gastrointestinales graves en el 8% de las pacientes.

Debido a la toxicidad asociada a la radioterapia externa, algunos autores han intentado realizar una subdivisión de dentro del grupo de pacientes de riesgo intermedio para establecer cuáles se pueden beneficiar de la misma. En los estudios PORTEC, se dividían en riesgo intermedio-bajo y riesgo intermedio-alto:

- Grado 3.
- Estadio IC
- Edad \geq 60 años.

Los pacientes con dos o más factores de los mencionados pertenecerían al grupo de riesgo intermedio-alto [400] siendo estas pacientes las que se beneficiarían de la radioterapia externa reduciendo la recurrencia locorregional del 20 al 5%.

Braquiterapia.

La braquiterapia vaginal aislada puede ser un tratamiento adyuvante apropiado para reducir el riesgo de recidiva local y disminuir la toxicidad frente a la radioterapia externa [404-406].

El ensayo PORTEC-2 incluye 427 pacientes con carcinoma endometrial riesgo intermedio-alto que se randomizan hacia radioterapia externa o braquiterapia [407]. Tras un seguimiento medio de 36 meses, las recurrencias vaginales fueron similares (2 versus 1%), aunque las recurrencias pélvicas se incrementaron en el grupo con braquiterapia (0.6 versus 3.5%). De manera global, no existían diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia locorregional total (vaginales más pélvicas) (2.6 versus 4.5%). Ambas mostraron una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los tres años del 90%. La braquiterapia demostró una clara disminución de la toxicidad frente a la radioterapia externa.

De estos hechos se puede sustraer que aquellas pacientes que se incluyan en el grupo de riesgo intermedio-alto se puedan beneficiar de la braquiterapia frente a la radioterapia externa ya que se consiguen los mismos resultados con menos tiempo de tratamiento y menos toxicidad, mientras que las pacientes con riesgo intermedio-bajo puedan ser sometidas a observación exclusivamente.

Existen otras modalidades de radioterapia como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) que concentra la dosis en el volumen diana reduciendo la toxicidad en órganos periféricos gracias a su manejo tridimensional [408].

Quimioterapia.

El uso de quimioterapia en este grupo de pacientes no está claro. Los agentes que se pueden incluir son: ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino. Existen estudios en los que comparan radioterapia total de la pelvis frente a quimioterapia pero incluyen pacientes de riesgo intermedio-alto y riesgo alto por lo que se necesitan estudios en los que se aislen las pacientes con riesgo intermedio para poder obtener resultados aplicables.

1.11.5.3. Riesgo alto

Son las pacientes que presentan estadios tumorales IC, grado 3, estadios II o superiores, subtipos histológicos de mal pronóstico (seroso-papilar, células claras), afectación ganglionar o del espacio vasculo-linfático.

En estas pacientes se recomienda cirugía completa con citorreducción máxima siempre que la técnica sea posible como se ha descrito previamente. Este hecho queda de manifiesto en el estudio retrospectivo de Chi et al. [409] en el que comparaban los resultados entre dos grupos de pacientes: citorreducción óptima (enfermedad residual < 2cm), subóptima (> 2cm) y carcinomatosis irreseccable. La supervivencia media en el primer grupo fue de 31 meses frente a 12 frente a 12 y 3 meses en los otros dos grupos.

El pronóstico de estas pacientes con cirugía aislada es pobre por lo que se debe añadir tratamiento adyuvante.

Para valorar correctamente el valor del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes es interesante subdividirlo en dos grupos: pacientes con enfermedad confinada al útero y pacientes con enfermedad extrauterina.

Enfermedad Confinada al Útero.

Radioterapia.

En general, en estas pacientes incluidas en el grupo de alto riesgo de recidiva y enfermedad restringida al útero se opta por la radioterapia. La elección del tipo de radioterapia es aun controvertido. Varios autores abogan por aplicar radioterapia pélvica externa. Otros defienden la braquiterapia como la más adecuada para estas pacientes debido al buen control de la recidiva local y la menor toxicidad [410,411]. Aunque en el pasado se ha utilizado mucho la combinación de ambas técnicas, actualmente muchos autores no lo recomiendan ya que sólo incrementa la toxicidad sin mejoría en la supervivencia libre de enfermedad no global [280], aunque se puede plantear en pacientes con estadio tumoral IIB [412].

En pacientes en los que exista afectación de los ganglios paraórticos, se optará por radioterapia de campo extendido.

Quimioterapia.

La mayoría de los autores no optan por la quimioterapia en estas pacientes.

En el estudio COG 122 en el que se comparaba el uso de quimioterapia adyuvante versus radioterapia intraabdominal (WART) en pacientes con estadio III-IVA, se observó un claro beneficio de la quimioterapia [413]. La duda surge en si estos resultados son extrapolables a las pacientes de grupo de riesgo alto con enfermedad confinada. Se necesitan más estudios para obtener resultados más concretos.

Enfermedad Extrauterina.

En estos casos se suele recurrir a la combinación de los diferentes tratamientos adyuvantes.

Radioterapia.

No existe ningún estudio prospectivo randomizado que demuestre una mejoría en la supervivencia global con radioterapia, aunque si se observa una clara reducción de la tasa de recidiva local en pacientes con enfermedad extrauterina [329,414,415]. No existe consenso entre las distintas posibilidades de radioterapia. En el caso de que la enfermedad se encuentre en la pelvis, se suele optar por la radioterapia pélvica o braquiterapia. En pacientes con enfermedad fuera de la pelvis se prefiere radioterapia de campo extendido o intraabdominal (WARP). Esta última, consiste en la utilización de fósforo radioactivo intraperitoneal y su principal indicación ha sido pacientes con citología positiva aunque actualmente está siendo cuestionada [416,417].

En pacientes con estadio IIIA (enfermedad en anejos o afectación de la serosa del útero) se suele optar por radioterapia pélvica aislada [418,419]. En estadios IIIB con afectación de la vagina, se puede elegir radioterapia prooperatoria o incluso definitiva [280]. En estadios IIIC (afectación de los ganglios retroperitoneales) como ya se ha comentado, se recurre a radioterapia de campo extendido [415].

Quimioterapia.

En estas pacientes la quimioterapia puede ser considerada como un arma eficaz en el tratamiento previo a la cirugía y en la mayoría se opta por la combinación con radioterapia.

A consecuencia del ya mencionado estudio COG 122 [413], el cual mostraba un beneficio en la supervivencia en estadios III – IVA tratados con quimioterapia frente a WART, se ha potenciado el uso de quimioterapia en pacientes con enfermedad

extrauterina. En este mismo estudio se producía un 35% de recidiva pélvica con quimioterapia sola por lo que la mayoría de los autores recomiendan el uso de radioterapia posterior. El protocolo de quimioterapia en este estudio era doxorubicina 60 mg/m² + cisplatino 50mg/m² en siete ciclos.

En otro estudio de Susumu et al. [420] se mostraba también beneficios de la quimioterapia. Se trata de un ensayo randomizado con quimioterapia frente radioterapia pélvica. Muestra un aumento de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con riesgo intermedio-alto, mostrando una supervivencia libre de enfermedad de 84% frente al 66% del grupo con radioterapia y una supervivencia global de 90% frente 74% a los cinco años.

Por otro lado, en un estudio de Maggi et al. [421] con 345 paciente no se demostraba superioridad de la quimioterapia frente a radioterapia. No existía diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ni en supervivencia global a los 5 años (69% con radioterapia frente 66% con quimioterapia), ni en supervivencia libre de enfermedad (63 % en ambos grupos).

Combinación de quimioterapia y radioterapia.

La quimioterapia adyuvante aislada no aporta suficiente control locorregional en pacientes con enfermedad avanzada por lo que se debe asociar radioterapia [413,422,423]. En el estudio de Mundt et al. [422] 43 pacientes con riesgo alto de recidiva y estadios de I a IV (el 84% con estadios III-IV) recibieron seis ciclos de quimioterapia posoperatoria (cisplatino + doxorubicina) sin radioterapia. La recurrencia pélvica a los tres años fue del 50%.

Existen varios estudios que analizan la efectividad de dicha combinación [423-428]. En todos ellos se observa un mejor control locorregional de la enfermedad siendo la toxicidad bien tolerada. La recurrencia a distancia sigue siendo una constante en pacientes con estadios avanzados. Todos ellos comentan la necesidad de realizar más ensayos aleatorizados prospectivos para establecer claramente el régimen adecuado.

El problema es establecer el régimen de quimioterapia adecuado como ya se ha comentado previamente. En el COG 122 [413] se usan dos regímenes distintos: doxorubicina + cisplatino y doxorubicina + cisplatino + paclitaxel, demostrando que este último es superior en supervivencia en mujeres con enfermedad avanzada, aunque los

resultados no pueden aceptarse como concluyentes debido a que se trata de un análisis de subgrupos tras la administración de radioterapia por lo que es difícil analizar el impacto de la inclusión del paclitaxel. Además el uso de tres quimioterápicos aumenta mucho la toxicidad asociada [195].

En el COG 177 [391] se administra doxorubicina 45 mg/m², cisplatino 50 mg/m² el día 1, más paclitaxel 160 mg/m² el día 2, añadiendo factores de crecimiento (TAP).

Otro régimen utilizado es el carboplatino + paclitaxel. Este régimen está siendo comparado con el TAP en el COG 209 sin tener aún los resultados.

En general se prefiere administrar primero la quimioterapia y posteriormente acceder a la radioterapia.

Hormonoterapia.

Como ya se ha comentado, no existe evidencia que aconseje la utilización de la terapia con gestágenos tras la cirugía en ningún estadio.

1.11.1. Tratamiento de la recidiva tumoral.

El tratamiento de las recidivas dependerá del lugar donde se produzcan, así como de su carácter único o múltiple, de su resecabilidad quirúrgica y de los tratamientos que se hayan efectuado anteriormente. También el estado general de la paciente va a suponer un condicionante importante en la aplicación de los diferentes tratamientos.

Como se expondrá más adelante las recidivas del carcinoma de endometrio se dan aproximadamente en un 40% a nivel local (cúpula vaginal y pelvis) y en un 60% a distancia (abdomen superior, hígado) [280]. En general, en los casos en los que la recidiva sea local o pélvica se intentará un abordaje quirúrgico o radioterápico si no se administró radioterapia adyuvante en un primer momento, y en el resto de los casos se suele optar por tratamientos sistémicos.

1.11.1.1. Recurrencia Local.

El primer intento suele ser la cirugía, sobre todo en pacientes que ya han recibido radioterapia previa. Existen varios estudios retrospectivos que hablan de un aumento de la

supervivencia libre de enfermedad tras resección de la recidiva en pacientes bien seleccionadas [429]. Los resultados son superiores en pacientes con recurrencia a nivel vaginal que se pueden extirpar completamente con cirugía [430–434]. En todas estas series tras la cirugía, las pacientes fueron sometidas posteriormente a radioterapia y/o quimioterapia.

En el caso de una recurrencia aislada a nivel centropélvico, se puede plantear una exenteración pélvica. Se trata de una intervención quirúrgica con alta morbilidad pero se trata de la única técnica con potencial curativo en este grupo de pacientes. La supervivencia libre de enfermedad a los cinco años está entre el 20 y el 45% [435-440].

La decisión de cirugía debe ser individualizada siendo las mejores candidatas aquellas con recidiva vaginal y radioterapia previa [429].

La radioterapia se suele reservar para las pacientes con recidivas locales, sin radiación previa y con contraindicación absoluta o relativa de cirugía, ya sea por dificultad de la técnica quirúrgica o por problemas de la propia paciente (obesidad, enfermedades coexistentes,...). La supervivencia media libre de enfermedad a cinco años en estas pacientes es del 50% aproximadamente [434,441-446].

1.11.1.2. Recurrencia a distancia.

En estos casos se suele optar por distintos regímenes de tratamiento sistémico como la quimioterapia o la terapia hormonal dependiendo de la diferenciación tumoral y de los receptores hormonales. En general se considera que en estas pacientes no es posible la curación por lo que en la mayoría de los se busca el tratamiento paliativo de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida, el retraso de la progresión de la enfermedad y la extensión de la misma.

Combinaciones de cisplatino, taxol y adriamicina han sido recomendadas para las pacientes con enfermedad recurrente no susceptibles de tratamiento quirúrgico y/o radioterápico [429].

En casos de recidiva extrapélvica el régimen terapéutico a seguir debe individualizarse, consistiendo en combinaciones de poliquimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

1.11.2. Tratamiento en grupos especiales.

1.11.2.1. Pacientes con cirugía de estadificación incompleta.

Aquellas pacientes que durante la cirugía no se les haya realizado un muestreo o linfadenectomía o al menos una evaluación de los territorios linfáticos pélvicos y paraórticos, se considera que han sido sometidas a cirugía incompleta.

Si consideramos los grupos de riesgo [195]:

- Riesgo bajo: no sería necesario tratamiento adyuvante.

- Riesgo intermedio: se recomienda realizar un estudio de imagen para valorar el estado ganglionar. Si es negativo se suele optar por radioterapia, generalmente braquiterapia. Si el estudio de imagen es positivo se debe evaluar el realizar un re-estadaje quirúrgico para establecer el tratamiento adecuado. Si no fuera posible dicho re-estadaje, se suele realizar braquiterapia + radioterapia pélvica. En el caso de sospecha de afectación paraórtica, se realizaría de campo extendido. Se puede valorar la utilización de quimioterapia en pacientes seleccionadas.

- Riesgo alto: si el estudio de imagen es negativo, se debe administrar braquiterapia + radioterapia pélvica +/- paraórtica. Si es positivo, es muy conveniente la re-estadificación quirúrgica.

1.11.2.2. Pacientes no operables.

En el caso de que las pacientes no puedan ser intervenidas quirúrgicamente debido a problemas médicos o anestésicos, la conducta a seguir no se encuentra protocolizada. Un ejemplo puede ser el esquema de tratamiento planteado por la Fundación Instituto Valenciano de Oncología [195]:

Estadio I clínico:

- En casos con obesidad mórbida, en tumores con bajo riesgo clínico braquiterapia completa exclusiva.

- Inoperable por motivos médicos o anestésicos, radioterapia pélvica + braquiterapia.

Estadio II clínico: igual que el cáncer cervical.

- Radioterapia pélvica + braquiterapia ginecológica completa. Se puede valorar la utilización de quimioterapia.

Estadio III: en estas pacientes se puede añadir quimioterapia.

- Enfermedad peritoneal extensa por imagen (IIIA), quimioterapia.

- Enfermedad extendida a vagina (IIIB), radioterapia pélvica + braquiterapia.

- Enfermedad que afecta a parametrio (IIIC), radioterapia pélvica + braquiterapia + sobreimpresión en parametrio.

- Adenopatías pélvicas (IIIC), radioterapia pélvica + paraórticos bajos hasta L2 + braquiterapia + sobreimpresión de adenopatías inguinales.

- Adenopatías paraórticas (IIIC), radioterapia pélvica + paraórticos altos hasta D11 + braquiterapia + sobreimpresión de lecho paraórtico.

Estadio IV:

- Infiltración de vejiga (IVA), radioterapia pélvica ampliando margen anterior + braquiterapia completa.

- Afectación de adenopatías inguinales (IVB), radioterapia en pelvis ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles + sobreimpresión ingle afecta + braquiterapia ginecológica completa.

Algunos autores en estos casos y tras la administración del tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia, plantean la utilización de DIU liberador de levonorgestrel.

1.11.2.3. Pacientes con deseo genésico incompleto.

A pesar de que existen varios informes en la literatura acerca de la utilidad del tratamiento conservador el manejo conservador entraña riesgos. Estos riesgos estarían relacionados, en ocasiones, con un infraestadificación (invasión miometrial no detectada por RMN, e incluso metástasis ovárica así mismo no detectada) y otras veces, con una recidiva en forma de tumor más indiferenciado y agresivo que el tumor original. Algunos autores [447] sugirieron descartar enfermedad extrauterina realizando una laparoscopia a las pacientes candidatas a tratamiento conservador.

Las pacientes candidatas a tratamiento conservador deben cumplir una serie de requisitos:

- Adenocarcinoma de endometrio tipo endometrioides bien diferenciado
- Sin invasión miometrial
- Sin extensión extrauterina
- Fuerte deseo genésico
- Vigilancia estrecha durante y tras finalizar el tratamiento
- Verificación de remisión patológica
- Consentimiento informado

Los tratamientos planteados por los distintos grupos son:

- Progestágenos

Representa en grupo terapéutico más frecuentemente utilizado. El tratamiento hormonal con progestágenos se basa en la expresión de receptores de estrógeno y de progesterona por un buen número de adenocarcinomas de endometrio.

Los agentes más utilizados han sido el acetato de medroxiprogesterona y acetato de megesterol, a dosis de 200-800 mg/día y de 80-160 mgr/día, vía oral, respectivamente.

La duración del tratamiento, según distintos informes, ha sido de entre 2 meses y 6 años.

En dos recientes series, incluyendo 13 y 12 casos, la tasa de respuesta ha sido del 100% [448,449]. Sin embargo, en una revisión realizada por Ramírez et al. sobre 27 artículos y 81 casos dicha tasa fue de 76 % [450] y en otra con 9 artículos del 79% [451]. El tiempo medio hasta la respuesta fue de 12 meses (rango 4-60 m) en la revisión de Ramírez et al.

En otra revisión de Jadoul [452] la tasa de recurrencia osciló entre 11 y 50%; en la ya mencionada revisión de Ramírez fue del 24%.

El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 19 meses (6-44 m) y de 40 meses (19-358 m) según las series [195].

- Análogos de Gn-RH

En los años 90 Jeyarahah et al. usando leuprorelina o goserelina en carcinoma recurrente obtenía una tasa de respuesta del 28% [453].

Burke et al. [62] comunican resultados prometedores en pacientes jóvenes con hiperplasia atípica (2 casos) y adenocarcinoma grado 1 (5 casos) empleando análogos entre 3-6 meses tras resección endometrial parcial histeroscópica. Dos de cinco casos de adenocarcinoma revertieron a endometrio atrófico, uno a endometrio proliferativo, uno a hiperplasia compleja no atípica y otro a hiperplasia atípica. Cuatro de cinco pacientes quedaron gestantes (una espontáneamente y tres tras FIV) Las dos pacientes con HA revertieron a endometrio atrófico y una quedó gestante tras FIV. El seguimiento de esta serie oscila entre 2 meses y 6 años y los autores no comunican ninguna recaída.

- Otros tratamientos

Inhibidores de la aromatasas

Los IA interrumpen la producción periférica endógena de estrógenos y puede ser eficaz tratamiento hormonal, particularmente en casos de obesidad. Recientemente Burnett et al [454] comunicaron los dos primeros casos de cáncer de endometrio en paciente joven y obesa, tratados con anastrozol 1 mgr/día y MPA 160 mgr/día en dos tomas; en las dos pacientes el endometrio revertió a la normalidad.

Progestágenos intra útero

Aunque hasta la fecha no se han notificado casos de paciente joven tratada con DIU de progesterona si existe una corta experiencia en casos de pacientes posmenopáusicas inoperables, todas con cáncer de endometrio inicial. En estos estudios, la tasa de remisión es bastante dispar. Montz et al [455] comunicaron 12 casos de pacientes posmenopáusicas inoperables que trataron con DIU de progesterona liberando una dosis de 65 microgramos al día. La tasa de remisión completa fue de 75% (8/12).

Otro estudio notificó [456] la curación de una paciente tratada con DIU de levonorgestrel liberando 20 microgramos día en combinación con AMP (400 mgr/día en dos tomas).

Dhar et al [394] notificaron una tasa de remisión completa de 25% (1/4) con DIU liberador de levonorgestrel.

1.12. Seguimiento del Carcinoma de Endometrio.

Las recidivas en el adenocarcinoma de endometrio son más frecuentes los dos primeros años post-tratamiento [3] (entre un 70% y un 90%) [457]. Por este motivo se ha de realizar un control especial en este período. No obstante, no existe evidencia científica de que el seguimiento mejore la supervivencia en los casos de aparición de recidivas [458,459].

El seguimiento del carcinoma endometrial persigue dos objetivos fundamentales [439]:

- La detección precoz de las recidivas locales potencialmente curables.
- 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.

No existen recomendaciones formales sobre el esquema de seguimiento óptimo y monitorización de las pacientes con cáncer de endometrio [460], aunque la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) establece en su documento de consenso una división según los grupos de riesgo [3]:

Pacientes de bajo riesgo:

Las recidivas en este grupo son extraordinariamente raras. La periodicidad de las visitas será:

- primera visita a los 6 meses.
- segunda visita a los 6 meses.
- controles posteriores anuales hasta los 5 años.
- se valorará el alta después de los 5 años.

Pacientes de moderado-alto riesgo:

Se recomienda realizar los controles con la siguiente periodicidad:

El realizar más pruebas durante el seguimiento no ha demostrado que mejore la supervivencia ni el diagnóstico de las recidivas [460-461]. Hasta el 41-100% de las pacientes con recidiva presentarán sintomatología [460] y deberá realizarse un estudio en función de los síntomas. Si existe sospecha clínica o citológica de recidiva local deberá hacerse una biopsia de confirmación. Si existe sospecha clínica de metástasis a distancia se estudiará según la localización:

- Intraabdominal: TAC o RMN (en hígado se puede utilizar la ecografía abdominal).
- Ósea: Gammagrafía.
- Tórax: Radiografía simple.
- Cerebro: TAC.

Tabla 14: *Seguimiento en el carcinoma de endometrio [439].*

Período	Anamnesis Exploración Citología Colposcopia	Analítica	Rx de tórax
2 primeros años	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada año
3-5º años	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada año
> 5 años	Cada año	Cada año	No es necesario

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 [462]. 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 [457].

1.13. Supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de endometrio.

La supervivencia global y libre de enfermedad del carcinoma de endometrio viene determinada fundamentalmente por los factores pronósticos antes descritos: estadio tumoral, subtipo histológico, grado de diferenciación e infiltración miometrial.

Creasman et al. [328] en el *26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* con 8110 pacientes en el que se incluyen todos los subtipos histológicos encuentran una supervivencia global del 93,8% al año, del 88,7% al segundo año, del 85,1% el tercero, 82,3% al cuarto y 80% en el quinto año de seguimiento. En dicho estudio se muestra la supervivencia global según los distintos estadios de la enfermedad siendo del 85% a los 5 años en estadios I, del 75% para el estadio II, del 45% para el estadio III y del 25% para el estadio IV. Se comprueba cómo disminuye significativamente la supervivencia de las pacientes al incrementar el estadio tumoral: el riesgo de muerte con estadio IVB es 16 veces mayor que si se diagnostica en estadio inicial (HR= 16,1; IC 95% 12,2 – 21,3).

En un estudio chino de Li et al. [463] en el que se realiza un análisis de los distintos factores pronósticos que influyen en la supervivencia global y libre de enfermedad con 256 pacientes obtienen una supervivencia global del 84,3%. El análisis univariante reveló que el estadio clínico, el estadio patológico, el grado tumoral, el subtipo histológico, la invasión miometrial, la invasión cervical, las metástasis ganglionares, la citología peritoneal, la infiltración del espacio linfovascular y las metástasis en los anejos influían tanto en la supervivencia global como en el tiempo libre de enfermedad de manera estadísticamente significativa. En el análisis multivariante sólo el estadio anatomopatológico, el grado tumoral, la infiltración del miometrio y la afectación cervical se correlacionaban de manera estadísticamente significativa con la supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años.

Steiner et al. [464] realizan un estudio similar sobre 181 pacientes obteniendo en el análisis univariante que el estadio FIGO, el grado tumoral, la invasión miometrial, el estado de los receptores tumorales de progesterona, la edad, la presencia de diabetes mellitus, la afectación del espacio linfovascular y el tipo histológico se asociaba significativamente con la supervivencia global. En el análisis multivariante, el estadio FIGO, el grado tumoral, la invasión miometrial, el estado de los receptores tumorales de

progesterona, y el tipo histológico se comportaban como factores independientes en la supervivencia global.

En el estudio de Kosary [360] basándose en la base de datos del SEER (*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results*) analizaron 41.120 casos de carcinoma endometrial encontrando que el estadio FIGO, la histología, el grado tumoral, el estado ganglionar, la edad en el momento del diagnóstico y la raza eran factores pronósticos en la supervivencia del carcinoma de endometrio.

Watari et al en 2009 [465] analizaron la supervivencia de 289 pacientes tras cirugía radical y quimioterapia con cisplatino posterior obteniendo una supervivencia global a cinco años por estadios tumorales algo superior a la de Creasman: 97,5% en estadio I, 87,5% en estadio II, 85,2% en estadio III y 12,5% en estadio IV.

Kyo et al en 2007 [466] muestran la supervivencia global a los 5 años en 84 pacientes en las que no se realizó linfadenectomía paraórtica durante el acto quirúrgico obteniendo un 92% en estadio I, un 92% en estadio II y un 65% en estadios III.

Gadducci et al. [467] en 2000 en un estudio con 133 casos en estadio I con un seguimiento medio de 17,7 meses (rango 6-64 meses) muestran una supervivencia global estimada a 5 años del 81,2%, siendo del 94,2% en los casos de bajo riesgo (IA grado 1 o 2; IB grado1) y del 76% en los de intermedio-alto riesgo (IA grado3; IB grado 2 o 3; IC cualquier grado) ($p=0,047$).

En los dos grandes estudios que analizan la supervivencia según se realice o no linfadenectomía para el tratamiento del carcinoma de endometrio, Kitchener et al. [286] en el estudio ASTEC, con una media de seguimiento de 37 meses (rango 24 – 58 meses) encontraron un 13,6% de muertes (supervivencia global del 86,4%), mientras que Panici et al. [293], con una media de seguimiento de 49 meses (rango 27-79 meses) mostraron un 10,3% de muertes (supervivencia global de 89,7%).

Existen múltiples estudios que analizan la tasa de recidivas del carcinoma de endometrio tras tratamiento con intención curativa mostrando un rango de valores que van desde el 9% al 18%.

Kyo et al [466] encuentran recidiva tumoral en el 9,8% de los casos. Ueda et al. [468] en 2010 presentan una serie retrospectiva de 536 pacientes con carcinoma de endometrio encontrando recidiva tumoral en el 10,1% de los casos (54 recidivas). El mismo autor, en otro estudio con 271 pacientes muestra un 11% de recidivas (29

pacientes) [469]. Watari et al. [465] en su estudio de 2009 ya mencionado muestran un 10,8% de recidivas. Agboola et al. [470] en un estudio de 432 pacientes tienen un porcentaje de recidivas del 11,6% (50 pacientes). Kohlberger et al. [471] en 2007 muestran una tasa de recidiva del 11,7% (32 recidivas en 273 pacientes. Smith et al. [472] en 2007 analizan 2637 pacientes de las cuales recayeron un 16,6% (438 recidivas). Gadducci et al. [467] en su estudio encuentran un 18% de recidivas (24 recidivas).

Tabla 15: *Recidiva de carcinoma de endometrio.*

Autor	año	Muestra	N recidivas	% recidivas
Kyo et al [466]	2007	84	8	9,8 %
Ueda et al. [468]	2010	536	54	10,1 %
Ueda et al. [469]	2010	271	29	11 %
Watari et al. [465]	2009	288	31	10,8 %
Agboola et al. [470]	1997	432	50	11,6 %
Kohlberger et al. [471]	2007	273	32	11,7 %
Smith et al. [472]	2007	2637	438	16,6 %
Gadducci et al. [467]	2000	133	24	18 %

El porcentaje de recidivas depende directamente de los factores de riesgo ya comentados como el estadio tumoral, el subtipo histológico o grado tumoral y por lo tanto del grupo de riesgo al que se asigna a la paciente tras estadiaje quirúrgico. Watari et al. [465] observan un 2,2% de recidivas en pacientes de bajo riesgo, un 9,2% en pacientes de riesgo intermedio y un 20,4% en pacientes de alto riesgo. Los factores determinantes de la recidiva en este estudio fueron el grado nuclear, la infiltración miometrial, la invasión del espacio linfovascular, la invasión cervical y la afectación ganglionar. Murphy et al. [473] en 2004 estudian 38 pacientes con carcinoma endometrial de subtipos histológicos de mal pronóstico (células claras, serosopapilar o sarcomas) encontrando un 42% de recidivas (16 pacientes) con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 38.5% con una media de seguimiento de 36,5 meses. Mundt et al. [422] en 2001 analizan 43 pacientes con carcinomas de alto riesgo mostrando recidiva en el 67,4% de los casos (29 pacientes) con una media de seguimiento de 27 meses (rango 2-96 meses).

Kumar et al. [474] en 2010 estudian 162 pacientes con estadio I de alto riesgo (IB y C, grado 2 y 3). Con una media de seguimiento de 19 meses encontraron una tasa de recurrencias del 5,6% (9 pacientes). Salihoğlu et al [275] en 2007 en una serie de 144 pacientes con carcinoma de endometrio en estadio I muestran un porcentaje de recurrencias del 6,25%. Morice et al [476] en 2001 con 390 pacientes en estadio I y II en muestra recaída en el 6,9% de los casos (27 pacientes). Se puede observar que los carcinomas de endometrio en estadios iniciales muestran porcentajes de recidiva menores que aquellas con tumores de peor pronóstico.

La supervivencia libre de enfermedad es muy similar en los distintos estudios revisados.

En el estudio de Li ya comentado [463], la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 83,3%. En el análisis univariante para el tiempo libre de recidiva se determinó que el estadio clínico, el estadio patológico, el grado tumoral, el subtipo histológico, la invasión miometrial, la invasión cervical, las metástasis ganglionares, la citología peritoneal, la infiltración del espacio linfovascular y las metástasis en los anejos actuaban como variables pronosticas. En el análisis multivariante el estadio anatomopatológico, el grado tumoral, la infiltración del miometrio y la afectación cervical junto con el estadio clínico se correlacionaban de manera estadísticamente significativa con libre de enfermedad a cinco años.

En el estudio de Steiner [464] sobre 181 pacientes con carcinoma endometrial el estadio FIGO, el grado tumoral, la infiltración miometrial, el estado de los receptores hormonales de progesterona en el tumor, las metástasis ganglionares y el tipo histológico se relacionaban con la supervivencia libre de enfermedad. En el análisis multivariante se determinó que el estadio FIGO, el grado tumoral y los receptores de progesterona a nivel tumoral actuaban como factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de recidiva.

Hirai et al [477] en 1999 analizaron la supervivencia libre de enfermedad en 286 pacientes con carcinoma endometrial con estadios I-III. La supervivencia libre de recaída a 5 años fue del 81% (estadio I= 94%, estadio II= 71% y estadio III= 40%). Los factores pronósticos independientes según el análisis multivariante fueron la presencia de metástasis a nivel ganglionar, y la afectación de la serosa o del tejido parametrial

Fujimoto [478] en 2009 realizó un estudio retrospectivo sobre 355 pacientes con carcinoma endometrial a las que se realizó cirugía radical primaria con linfadenectomía pélvica y paraórtica seguido de quimioterapia. En el mismo determinaron que la afectación del espacio linfovascular, el grado tumoral, la invasión del miometrio y la presencia de metástasis en ganglios pélvicos eran factores pronósticos independientes para la recidiva tumoral.

Zalewski et al. [479] en 2009 en un estudio retrospectivo de 196 pacientes con recidiva de carcinoma de endometrio observa que el 88% de las recidivas se producen en los tres primeros años tras el tratamiento primario.

Fung-Kee-Fung et al [460] hallaron que el riesgo de recurrencia del carcinoma endometrial es mayor durante los tres primeros años tras el diagnóstico: entre el 68% y el 100% de las recurrencias ocurren durante este periodo. Otsuka et al. [480] en 2010 publicaron un estudio retrospectivo con pacientes con recidiva de carcinoma endometrial en estadios iniciales I-III. El 49% se diagnosticaron durante el primer año y el 88% en los tres primeros años.

Sartori et al. [481] en un estudio retrospectivo en 2007 diagnosticó el 78% de las recidivas en los tres primeros años.

Kumar et al. [474] en su estudio con una media de seguimiento de 52,9 meses encontraron que el 77,8% de las recidivas se diagnosticaban en los tres primeros años.

En el estudio de Aalders [482] el tiempo medio hasta la detección desde fue de 14 meses en pacientes con recurrencia local y de 19 meses para aquellos que presentaron recurrencia a distancia. El 34% de todas las recurrencias se detectaron dentro del primer año y el 76% dentro de los 3 primeros años

En cuanto a las localizaciones más frecuentes de las recidivas, según un estudio de Mariani et al. [270], la distribución de las localizaciones de las recidivas era la siguiente: vaginales aisladas el 18%, linfáticas aislada el 16%, peritoneales aisladas el 18%, hematógenas aisladas el 21% y de múltiples localizaciones el 27%.

Fung-Kee-Fung et al. [460] en su revisión sistemática encontraron que el 61% de las recidivas eran a distancia (IC 95% 56 – 65%) frente al 39% de recurrencia local (IC 95% 35 – 44%).

Amant et al [483] encontraron un 5,33% de recidivas vaginales, un 59% de recidivas pélvicas y un 7,10% de recidivas a distancia.

Gadducci et al. [467] mostraron un 25% de recidiva local, un 70,8% a distancia y un 4,2% en ambas.

En el estudio de Watari et al. [463] se halló un 25,8% de recidivas vaginales, un 38,7% a distancia, un 22,6% peritoneal, un 6,5% a nivel pélvico y un 6,5% en territorio linfático.

Murphy et al. [473] mostraron un 31,3% de recidivas en vagina, un 37,5% en zona paraórtica, un 18,8% en abdomen y un 12,5% en pelvis.

En el estudio de Mundt et al. [422] el 39,5% se localizaron en pelvis y el 55,5% fuera de ella.

Kyo et al. [466] hallaron un 62,5% de recidiva fuera de la pelvis, un 25% a nivel paraórtico y solo un 12,5% de recidiva en vagina.

Sohaib et al [484] en un estudio retrospectivo sobre 86 pacientes con recidiva de carcinoma de endometrio observó un 42% de recidiva en vagina, un 46% a nivel de los ganglios, un 28% en peritoneo, un 24% en hígado.

Van Wijk et al. [485] en otro estudio retrospectivo de 64 pacientes con recidiva de cáncer endometrial mostró un 34,4% de recidivas locales, un 46,9% de recidiva a distancia y un 18,8% de recidivas en ambas localizaciones.

Creasman et al. [328] con un porcentaje de recidiva global del 2,29%, mostraron que en estadios IA y IB era más frecuente la recurrencia local, mientras que a partir del estadio IC en adelante, la mayoría de las recurrencias se daban a distancia.

El único estudio encontrado en la revisión realizada sobre el tema en el que el número de recidivas locales supera a la recidiva a distancia es el estudio de Aalders et al [482] en el que en una gran serie de 379 pacientes con enfermedad recurrente de 1984 se observó recurrencia local en el 50% de los casos, metástasis remota en 29% y metástasis local y remota simultáneas en el 21%.

En conclusión las recidivas del carcinoma de endometrio se dan aproximadamente en un 40% a nivel local (cúpula vaginal y pelvis) y en un 60% a distancia (abdomen superior, hígado) [280].

La supervivencia global tras la recidiva depende fundamentalmente de dos hechos que están interrelacionados: la localización de la recidiva y el tiempo libre de enfermedad desde el tratamiento primario hasta el diagnóstico de la recidiva. En general, las recidivas locales, y principalmente las de ubicación vaginal, suelen diagnosticarse antes ya que suelen ser sintomáticas por lo que el tratamiento se instaura con mayor prontitud, siendo estos tratamientos a priori más efectivos que los que se pueden plantear para recidivas a distancia que suelen ser tratadas con quimio-radioterapia. Este hecho no se demuestra en todos los estudios publicados e incluso algunos autores encuentran mayor supervivencia en las pacientes asintomáticas que en las sintomáticas.

Watari et al. [465] encuentra una relación clara entre la supervivencia global tras la recidiva y el grupo de riesgo al que pertenecía la paciente tras el tratamiento primario. Las pacientes con riesgo bajo-intermedio tienen una supervivencia tras la recidiva del 63,6% mientras que las pacientes de alto riesgo sobreviven el 4,8%.

Ueda et al. [468] analizan la supervivencia tras la recidiva y establece que las pacientes diagnosticadas durante los primeros 12 meses tienen mayor supervivencia que las pacientes diagnosticadas pasado ese tiempo. El análisis multivariante demostró que el tiempo libre de enfermedad era factor pronóstico de supervivencia. Este mismo autor en otro estudio [469] analiza el número de recidivas sintomáticas, 45% y asintomáticas, 55%.

Zalewski et al. [479] encontró que el 55% de los casos fueron sintomáticas sin que existieran diferencias de supervivencia entre las pacientes con recurrencias sintomáticas y las asintomáticas.

Fung-Kee-Fung et al [460] hallaron que el 70% de las recidivas fueron sintomáticas. Tampoco encontró diferencias en la supervivencia en relación con los síntomas.

Otsuka et al. [480] encontraron que el 39% fueron sintomáticas y el 61% asintomáticas y aunque encontró una supervivencia mayor en las sintomáticas (27 meses frente a 12) la diferencia no fue estadísticamente significativa. El análisis multivariante determinó que la localización de la recidiva (vaginal frente a extravaginal) y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (menos de un año frente a más de un año) eran factores independientes para la supervivencia global tras recurrencia.

Para Sartori et al. [481] fueron sintomáticas en el 52% de los casos y demostró mayor supervivencia en las recidivas locales frente a las recidivas a distancia.

Smith et al. [472] en 2007 encontró que el 28,9% de las recidivas fueron asintomáticas frente al 71,1% que sí dieron síntomas. Demostró una supervivencia global estimada a 5 años tras la recidiva del 41% en pacientes asintomáticas frente a un 28,9% en sintomáticas (log-rank=0,013). Este es el único estudio encontrado en la revisión realizada en el que la supervivencia es mayor en las pacientes con recurrencias asintomáticas.

En el estudio de Aalders [482], de las pacientes con recurrencia local, el 36% eran asintomáticas, el 37% presentaban sangrado vaginal y el 16% dolor pélvico.

Agboola et al [470] en su estudio de pacientes con recidiva mostraron que 35 de las 50 pacientes con recidiva había muerto en el momento del estudio con un seguimiento de 54,5 meses de media. La supervivencia media tras la recurrencia fue de 9,5 meses.

Gadducci [467] concluyó que la supervivencia global tras la recidiva no se relacionaba con el estadio inicial, el grado tumoral o la invasión miometrial. También se observó que la supervivencia era superior en las pacientes en las que la recurrencia se diagnosticaba pasados 17,5 meses comparados con las mujeres que eran diagnosticadas antes de dicho tiempo. El 54,2% de las recidivas fueron asintomáticas y el 45,8% fueron sintomáticas.

Morice et al. [476] comentan que de las 27 pacientes con recidiva, 19 murieron (70,4%), 6 pacientes vivían con progresión de la enfermedad (22,2%) y 1 estaba viva libre de enfermedad (3,7%) tras un seguimiento de 12,2 meses de media. El 81,5% de las recidivas fueron sintomáticas y el 22,7% fueron asintomáticas.

Reddoch et al. [486] encontraron que de las 39 recurrencias detectadas, tras un seguimiento de 64 meses de media, 30 de las mujeres murieron por la enfermedad (76,9%), 6 mujeres vivían con progresión de la enfermedad (15,4%) y 3 mujeres vivían libres de enfermedad (7,7%).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivos principales.

1. Estudiar la supervivencia global y libre de enfermedad en nuestra serie de pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio y tratadas con fin curativo
2. Analizar los factores de riesgo que influyen en la recidiva tumoral y en la mortalidad en el carcinoma de endometrio.

2.2. Objetivos secundarios.

1. Realizar un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas de la muestra a estudiar.
2. Analizar las características de las muertes producidas por el cáncer.
3. Analizar las características de las recidivas tumorales.
4. Comparar los resultados obtenidos en nuestra serie con los datos publicados en la literatura mundial.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

El estudio realizado es un estudio observacional de cohortes retrospectivo.

El periodo de inclusión de las pacientes empezó el 1 de enero de 2001 y finalizó el 31 de diciembre de 2007. El período de seguimiento finalizó el 23 de noviembre de 2009.

3.2. Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de todas las pacientes incluidas en los ficheros de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario 12 de Octubre del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2007 obteniéndose 358 pacientes.

De las 358 pacientes iniciales que se analizaron para el estudio se excluyeron:

- 46 pacientes por pérdida de datos.
- 34 pacientes tratadas en otros centros y derivadas a la unidad para completar el tratamiento y/o seguimiento posterior.
- 12 pacientes en las que se realizó tratamiento paliativo sin intención curativa.

Finalmente se incluyeron 276 pacientes en el estudio.

3.2.1. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Diagnóstico histopatológico de carcinoma de endometrio.
- 2) Pacientes sometidas a protocolo quirúrgico de carcinoma de endometrio con o sin tratamiento adyuvante.

3.2.2. Criterios de exclusión.

Los criterios para la exclusión de pacientes fueron:

- 1) Pacientes con tumores sincrónicos de otros orígenes.
- 2) Pacientes sometidas a tratamiento paliativo sin fin curativo.
- 3) Pacientes con patología premaligna de endometrio.

3.3.Ámbito geográfico.

El Hospital Universitario 12 de Octubre, en el que está integrado el Servicio de Obstetricia y Ginecología al que pertenece la Unidad de Ginecología Oncológica, es un centro de referencia de tercer nivel que da servicio al área de salud 11 de la Comunidad de Madrid. Dicha área comprendía hasta el año 2007 la población del sur de la ciudad de Madrid así como la de Valdemoro, Aranjuez, San Martín de la Vega y Ciempozuelos y hasta 2004 la de Fuenlabrada teniendo como población de referencia más de 1,200,000 de habitantes. Por ello la mayoría de las pacientes incluidas en el estudio pertenecen a las zonas comentadas siendo algunas de ellas pacientes derivadas de otras áreas geográficas de España para su estudio y tratamiento.

3.4.Recogida de datos

La recogida de datos se realizó mediante la obtención de información de las historias clínicas custodiadas por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica y del archivo de la Unidad Oncología Radioteráca del Hospital 12 de Octubre.

La información fue recogida en una base de datos del programa informático Microsoft Office Excel 2007.

3.5.Variables del estudio

Las variables recogidas para el estudio y su categorización fueron:

NÚMERO DE HISTORIA: numérica.

FECHA CONSULTA: dd/mm/aaaa

FECHA DE NACIMIENTO: dd/mm/aaaa

EDAD: calculada desde fecha de nacimiento.

MENOPAUSIA: si/no

EDAD DE INICIO DE LA MENOPAUSIA: numérico.

PARTOS: número total de partos.

MULTIPARIDAD: si/no. Si 2 o más partos.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER: si existe pariente de primer orden con antecedente de cáncer hormonodependiente (con posible relación con el cáncer de endometrio): COLON, PRÓSTATA, OVARIO, MAMA, ENDOMETRIO.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER 2: si existe un segundo pariente.

ANTECEDENTES PERSONALES QUIRÚRGICOS: texto libre.

ANTECEDENTES CÁNCER NO GINECOLÓGICO: antecedentes personales de cáncer no ginecológico.

ANTECEDENTES CÁNCER GINECOLÓGICO: texto libre.

TALLA: en centímetros

PESO: en kilogramos.

IMC: Índice de masa corporal calculado $\text{peso}/(\text{talla})^2$.

OBESIDAD: si/no. Si IMC mayor o igual 30.

ACO: si/no. Antecedente de toma de anticonceptivos orales

THS: si/no. Antecedente de toma terapia hormonal sustitutiva.

TMX: antecedente toma de tamoxifeno (tratamiento coadyuvante de cáncer de mama)

TIEMPO TMX: años de toma de tamoxifeno.

SINTOMATOLOGIA: síntomas que presentaba al diagnóstico.

Sangrado genital

Dolor abdominal

Astenia / pérdida de peso

SINTOMATOLOGIA 2:

Sangrado genital

Dolor abdominal

Astenia / pérdida de peso

MOTIVO DE CONSULTA: principal motivo por el que consulta o es remitida la paciente:

Eco: hallazgo en ecografía

HUA: hemorragia uterina anormal.

Hallazgo en citología

Dolor abdominal

Ca125: marcador tumoral previo a cirugía. Variable continua.

PRUEBA DE IMAGEN: prueba que se realiza previa a la cirugía como estudio de extensión:

RMN: Resonancia magnética nuclear.

TAC:

ECOTV: ecografía transvaginal

NO: no se hizo.

INFILTRACION MIOMETRIAL EN ESTUDIO DE IMAGEN: infiltración del miometrio por parte del tumor según la RMN.

No infiltra.

Infiltra menos del 50% del miometrio.

Infiltra más del 50% del miometrio

Afecta a la serosa miometrial.

Desconocido, no informado, no realizado.

TAMAÑO TUMORAL: tamaño tumoral en cm (por estudio de imagen y/o estudio anatomopatológico).

ESTADIO SEGÚN PRUEBA DE IMAGEN: estadio tumoral de la clasificación de la FIGO de 1988 según la prueba de imagen.

IA IB IC IIA IIB IIIA IIIB IIIC IVA IVB

FECHA DE LA CIRUGIA: dd/mm/aaaa.

ABORDAJE QUIRÚRGICO: vía de abordaje quirúrgico.

Histerectomía vía abdominal

Histerectomía vía laparoscópica

Histerectomía vaginal.

LINFADENECTOMIA PÉLVICA: si/no.

LINFADENECTOMIA AÓRTICA: si/no.

LAVADO PERITONEAL: si/no.

CIRUGIA INSUFICIENTE: si/no. Si, si se considera que la cirugía no fue óptima (residuo tumoral > 1 cm).

MOTIVO CIRUGIA INSUFICIENTE: motivo por el que no se pudo realizar tratamiento quirúrgico completo. Texto libre

RESIDUO TUMORAL: si/no. Si existe residuo tumoral tras cirugía.

TAMAÑO RESIDUO TUMORAL: tamaño en cm. Variable continua.

LOCALIZACIÓN RESIDUO TUMORAL: localización del residuo tumoral.

Pelvis

Abdomen

Pelvis y abdomen.

Peritoneal

ANATOMIA PATOLOGICA:

Adenocarcinoma endometrioide

Adenocarcinoma de células claras

Adenocarcinoma mixto (“mixed cell”)

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células transicionales

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma indiferenciado

Otros

INFILTRACION MIOMETRIAL SEGÚN LA ANATOMIA PATOLÓGICA: infiltración del miometrio por parte del tumor según el estudio anatomopatológico definitivo.

No infiltra.

Infiltra menos del 50% del miometrio.

Infiltra más del 50% del miometrio

Afecta a la serosa miometrial.

Desconocido, no informado, no realizado.

ESTADIO QUIRÚRGICO: estadio tumoral de la clasificación de la FIGO de 1988 según la anatomía patológica definitiva.

IA IB IC IIA IIB IIIA IIIB IIIC IVA IVB

GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL: 1, 2 o 3.

GRUPO DE RIESGO:

Riesgo bajo

Riesgo intermedio

Riesgo alto

AFECTACIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR:

Focal

Franca.

Desconocida o no realizada

Negativa.

RESULTADO LAVADO: resultado del lavado peritoneal

Negativo

Positivo

Dudoso

No valorable – no realizado – desconocido.

NUMERO GANGLIOS PÉLVICOS: número de ganglios totales extirpados en la linfadenectomía pélvica. Variable continua.

DERECHOS

IZQUIERDOS

GANGLIOS PÉLVICOS POSITIVOS: número de ganglios pélvicos positivos. Variable continua.

NUMERO GANGLIOS AÓRTICOS: número de ganglios aórticos totales extirpados. Variable continua.

GANGLIOS AORTICOS POSITIVOS: número de ganglios aórticos positivos. Variable continua.

TUMOR SINCRÓNICO: si/no.

TIPO DE TUMOR SINCRÓNICO: texto libre.

QUIMIOTERAPIA: si/no.

NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA: variable continua.

QUIMIOTERÁPICOS: fármacos utilizados en el tratamiento quimioterápico.

RADIOTERAPIA: si/no.

RADIOTERPIA EXTERNA: si/no.

RADIOTERAPIA ENDOCAVITARIA: si/no.

HORMONOTERAPIA: si/no.

TIPO DE HORMONOTERAPIA:

Gestágenos sintéticos

Gestagenos naturales

Análogos

Diu mirena

TRATAMIENTO PRIMARIO: tratamiento inicial

Cirugía

Radioterapia

Quimioterapia

Quimio/radioterapia

Hormonoterapia

Paliativo

TRATAMIENTO SECUNDARIO: tratamiento adyuvante.

Cirugía

Radioterapia

Quimioterapia

Quimio/radioterapia

Hormonoterapia

Paliativo

FECHA ULTIMA VISITA: dd/mm/aaaa. fecha de la última visita en consulta.

RECIDIVA: si existe recidiva tumoral.

no

vaginal

pélvico

paraórtico

peritoneal

a distancia

TRATAMIENTO RECIDIVA: tratamiento de la recidiva.

cirugía

quimioterapia

hormonal

radioterapia

varios

paliativo

ESTADO: estado de la paciente en la última visita.

vivo sin tumor

vivo con tumor

perdido sin tumor

perdido con tumor

fallecido sin tumor

fallecido con tumor.

FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE RECIDIVA: fecha de diagnóstico de la recidiva.

MUERTE: dd/mm/aaaa. Fecha de la muerte de la paciente.

3.6. Manejo de las pacientes

3.6.1. Manejo preoperatorio

De las 276 pacientes que finalmente se incluyeron en el estudio, 258 pacientes fueron diagnosticadas mediante histeroscopia diagnóstica, 7 fueron diagnosticados en la pieza quirúrgica tras histerectomía por proceso benigno y 11 por legrado endocavitario.

Tras el diagnóstico histológico, la recogida de los datos de la historia clínica y la exploración física de la paciente se solicitaron las pruebas preoperatorios:

- El estudio preoperatorio básico consta de un electrocardiograma, una radiografía de tórax y una analítica general con valores bioquímicos y estudio de coagulación. En dicha analítica se incluía el marcador tumoral Ca 125.

- Para el estudio de extensión tumoral, la prueba de elección en nuestro hospital es resonancia magnética nuclear abdomino pélvica. Se realizó RMN en 222 pacientes, en 17 pacientes se realizó tomografía axial computerizada debido a que en algunas pacientes con obesidad mórbida no se pudo realizar la RMN o porque padecían claustrofobia y 20 pacientes no tenían estudio de extensión previo a la cirugía, bien por tratarse de un tumor detectado posteriormente en el estudio anatomopatológico o bien por no haberse realizado el mismo a tiempo para la cirugía.

- Una vez valorados los resultados de las pruebas preoperatorias por parte de los ginecólogos de la unidad, las pacientes realizan una visita preanestésica. En ella se aplicó la escala de los 5 grupos de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para la valoración anestésica.

- A todas las pacientes se realizó preparación intestinal preoperatoria con fosfosoda o macrogol en asociación (solución de Bohm®), y se reservó concentrados de hematíes en el Banco de Sangre del hospital.

- A todas las pacientes se les indicó profilaxis antibiótica previa a la cirugía.

3.6.2. Manejo quirúrgico.

El protocolo quirúrgico de estadiaje del carcinoma de endometrio en el Hospital 12 de octubre incluye:

- Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral.
- Toma de citología peritoneal.
- Biopsia de cualquier zona sospechosa.
- Linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico
- Omentectomía inframesocólica en carcinomas de alto riesgo (subtipos histológicos seroso-papilar y células claras).
- Revisión de la cavidad abdominal.

En nuestra unidad se realiza linfadenectomía pélvica en las pacientes con riesgo intermedio y alto de recidiva tumoral según los grupos de riesgo de la GOG y en pacientes en las que durante la exploración quirúrgica se observen ganglios aumentados de tamaño. La limpieza ganglionar procura ser exhaustiva incluyendo las regiones de los vasos iliacos externos, la región de la fosa obturatriz y parte de la región de los vasos de la iliaca interna. En pacientes en las que la técnica quirúrgica es más complicada debido a obesidad de la paciente o a cirugías previas, o en los casos en los que sea necesario reducir el tiempo anestésico, se realiza muestreo ganglionar de las regiones descritas.

La linfadenectomía paraórtica se realiza en pacientes incluidas en el grupo de alto riesgo de recidiva tumoral. La extensión abarca hasta la vena renal izquierda como límite

superior incluyendo región paracava derecha, precavos, preaorticos, inteaortocavos y paraorticos izquierdos. En todos los casos en el transcurso de la linfadenectomía intentamos preservar la arteria mesentérica ligándola solo en casos excepcionales.

En aquellos casos en los que las pruebas de imagen para el estudio de extensión no indicaran una clara infiltración miometrial, fundamentalmente en estadios IA o IB, se realizó estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para determinar la necesidad de realizar la linfadenectomía.

En los 7 casos diagnosticados de carcinoma de endometrio en el estudio de la pieza de histerectomía por patología benigna, se completó posteriormente el protocolo de estadiaje quirúrgico.

En algunos casos fue necesaria la realización resección intestinal y peritonectomías parciales con apoyo del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

Todas las piezas quirúrgicas fueron remitidas para estudio anatomopatológico posterior.

Las vías de abordaje para el tratamiento del carcinoma de endometrio de las pacientes incluidas en el estudio fueron la laparoscópica, la laparotómica y la vía vaginal.

3.6.2.1.Vía laparoscópica.

Fue la vía de elección por defecto. Se realizó el mismo protocolo de estadiaje quirúrgico descrito previamente.

El material empleado para la laparoscopia fueron 4 o 5 trócares según las necesidades (1 o 2 trocares de 11-12 mm de diámetro y otros 2 o 3 de 5 mm), aguja de Veress, óptica de de 30°, cámara, monitor, fuente de luz fría, y un aparato de insuflación.

La posición más frecuente de los trócares fue: un trocar de 11-12 mm umbilical o supraumbilical, 2 trócares de 5 mm en ambas fosas iliacas pudiendo sustituirse el de la fosa iliaca izquierda por uno de 11-12 mm, y un cuarto trocar de 5mm en flanco izquierdo, equidistante de los trócares umbilical y el de la fosa iliaca izquierda. En los casos en los que se realizó linfadenectomía paraaórtica y/o omentectomía, se utilizó un trocar de 11-12 mm suprapúbico.

Las técnicas de entrada para la introducción de la óptica laparoscópica que se realizaron fueron fundamentalmente dos: la técnica abierta con trocar de Hasson, periumbilical o supraumbilical, y la punción con aguja de Veress en el área periumbilical o subcostal izquierda (punto de Palmer) previa colocación de sonda nasogástrica.

La posición de la paciente fue en la posición de Trendelenburg.

Las técnicas para la histerectomía vía laparoscópica fueron histerectomía vaginal asistida por laparoscopia e histerectomía total por laparoscopia. La sutura de la cúpula vaginal se realizó vía vaginal o con sutura laparoscópica. La elección de la técnica fue determinada por la experiencia y preferencias de cada cirujano.

La linfadenectomía pélvica se realizó según la técnica descrita previamente.

La técnica de acceso para la linfadenectomía paraórtica fue en todos los casos la transperitoneal según la descrita por Magriña et al., en la cual la óptica se coloca en posición suprapúbica, con el cirujano entre la piernas de la paciente, accediendo al espacio retroperitoneal desde la inserción de la raíz del mesenterio.

La extracción de los ganglios y las biopsias sospechosas de malignidad fue realizada en continente estanco.

Los orificios para la introducción de los trócares de diámetro superior a 10 mm fueron cerrados con un punto en la fascia.

3.6.2.2. Vía laparotómica.

Fue la vía de elección en aquellas pacientes en las existiera alguna contraindicación para el abordaje vía laparoscópico:

- Estadios avanzados no abordables vía laparoscópica.
- Cirugías previas que impidieran la técnica laparoscópica.
- Pacientes con úteros grandes en los que no se pudiera extraer el útero vía vaginal.
- Falta de experiencia laparoscópica por parte del cirujano.

- Complicaciones intraoperatorias que obligaran a la reconversión de vía laparoscópica en laparotómica.

La incisión de elección fue la media supraumbilical-infraumbilical en los casos en los que no se realizó linfadenectomía paraaórtica, aumentándose hasta xifoides en los casos en los que sí se practicó.

3.6.2.3. Vía vaginal.

Se realizó en casos muy seleccionados en los que el riesgo quirúrgico de las vías abdominal y laparoscópica no era asumible por parte de la paciente. En todos los casos fueron pacientes de más de 80 años de edad y estadios iniciales.

Se realizó histerectomía vaginal con doble anexectomía.

3.7. Tratamiento adyuvante.

3.7.1. Radioterapia.

El esquema básico del tratamiento radioterápico aplicado en el servicio de radioterapia del Hospital 12 de Octubre tras cirugía completa es:

- Radioterapia Externa:
 - o Estadios IB o IC con grado 3.
 - o Estadios IIA grado 3.
 - o Estadios \geq IIB sin importar el grado de diferenciación.
- Braquiterapia:
 - o Pacientes con radioterapia externa.
 - o Estadio \geq IB grado 3.

Las dosis administradas en las pacientes fueron similares a las explicadas previamente.

La radioterapia externa o proto radioterapia pudo ser:

- Pélvica.
- Pélvica y paraaórtica.

- Holoabdominal.

El fraccionamiento de las dosis pudieron ser:

- 150 cGy por ciclo en 5 ciclos.
- 180 cGy por ciclo en 5 ciclos.
- 200 cGy por ciclo en 5 ciclos.

Las dosis máxima acumulada en abdomen y pelvis fue de 46 Gy.

La radioterapia endocaviataria o braquiterapia se pudo administrar en baja tasa de dosis (LDR) o alta tasa de dosis (HDR). Se utilizaron colpostatos de Chassagne o cilindros vaginales. El isótopo radioactivo utilizado fue el cesio 137.

El fracionamiento de las dosis de braquiterapia pudo ser:

- 20 Gy en una sola sesión.
- 30 Gy en 2 ciclos.
- 500 cGy en 2 ciclos.
- 500 cGy en 5 ciclos.

Las variaciones de las mismas vinieron condicionadas por:

- Estadio tumoral.
- Grado de diferenciación tumoral.
- Estado ganglionar.
- La infiltración linfovascular.
- Existencia de residuo tumoral tras cirugía.
- Tratamiento quirúrgico considerado insuficiente.
- Radioterapia previa por otros procesos tumorales.

3.7.1. Quimioterapia.

En 9 pacientes del estudio se administró quimioterapia por estadios avanzados, III y IV. En 2 de los casos la quimioterapia fue administrada también previa a la cirugía como neoadyuvancia.

Los regímenes de administración fueron

- Paclitaxel (175 mg/m² por ciclo) y carboplatino (750 mg por ciclo) x 2 ciclos.
- Paclitaxel (175 mg/m² por ciclo), cisplatino (40 mg/ m² por ciclo) y doxorubicina (50 mg/m²) x 6 ciclos.
- Cisplatino (40-60 mg/m² por ciclo) semanal x 6 ciclos.

3.7.1. Hormonoterapia.

En la unidad de ginecología oncológica del Hospital Universitario 12 de Octubre se reserva el tratamiento con progesterona en el carcinoma de endometrio para casos inoperables como paliativo y en casos muy específicos de pacientes con deseo genésico no cumplido por lo que ninguna de las pacientes analizadas en el estudio recibió dicho tratamiento.

3.8. Estadificación y tratamiento quirúrgicos insuficientes.

Se estableció que todos aquellos protocolos quirúrgicos de estadificación que cumplieran alguna de las siguientes características se considerarían insuficientes:

- Pacientes con estadio tumoral \geq IC sin linfadenectomía.
- Pacientes con grado de diferenciación tumoral igual a 3 sin linfadenectomía (excepto estadio IA).
- Pacientes con tipos histológicos desfavorables (serosopapilar, células cláras, indiferenciado) sin linfadenectomía.

Para considerar un tratamiento quirúrgico insuficiente se debía dar los siguientes criterios:

- Residuos tumorales mayores de 1 cm tras cirugía.
- Estadificación quirúrgica insuficiente.

3.9. Seguimiento.

El seguimiento de las pacientes tras cirugía fue realizado por parte del equipo de trabajo de la Unidad de Ginecología Oncológica, y en los casos que recibieron tratamiento adyuvante, también fueron seguidas por el Servicio de Oncología Radioterapica y el Servicio de Oncología Médica.

El seguimiento en nuestra consulta es el planteado en la tabla 14 de la introducción.

3.10. Análisis estadístico

3.10.1. Análisis Descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra de pacientes incluyendo las siguientes variables:

Características de las pacientes:

Edad, peso, talla e IMC, para los que se calcularon sus valores promedio, desviación típica, percentiles y valores mínimo y máximo además de una representación gráfica en diagramas y cajas para cada una de las variables.

Antecedentes personales:

– Menopausia, antecedente toma de anticonceptivos orales, antecedente toma terapia hormonal sustitutiva, antecedente toma tamoxifeno, multiparidad y obesidad, todas ellas categorizadas como si/no. Se describieron con sus frecuencias absolutas y relativas.

– Gestaciones totales, abortos, cesáreas, partos normales y número total de partos. Se describieron con sus valores promedio, desviación típica y percentiles.

– Antecedentes de cáncer ginecológico y no ginecológico. Se calcularon sus frecuencias absolutas y relativas.

Antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente para primer y segundo pariente. Se describieron con sus frecuencias absolutas y relativas.

Características tumorales:

-
- Marcador Ca125, tamaño tumoral (cm), descritos con sus valores promedio, desviación típica, percentiles y valores mínimo y máximo.
 - Afectación de miometrio, afectación de serosa y patrón vascular con sus frecuencias absolutas y relativas.
 - Anatomía Patológica (categorizada como adenocarcinoma, serosopapilar, células claras y otros), grado de diferenciación tumoral (G1, G2, G3), estadio tumoral (categorías IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA, IVA) y afectación miometrial según la anatomía patológica definitiva (categorizada como no infiltra, infiltra menos del 50% del miometrio, infiltra más del 50% y afectación de serosa). Se describieron mediante sus frecuencias absolutas y relativas.
 - Estudio de extensión mediante pruebas de imagen, sospecha por RMN (categorizada como si/no), infiltración del miometrio por parte del tumor según la imagen de RMN (categorizada como no infiltra, infiltra menos del 50% del miometrio, infiltra más del 50% y afectación de serosa), tumor incidental (con las categorías si/no) y estadio tumoral (categorías IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA, IVA). Se describieron mediante sus frecuencias absolutas y relativas.

Tratamiento:

- Vía de abordaje quirúrgico (categorizado como abdominal, laparoscópico, otros) y tratamiento de entrada (con las categorías de histerectomía + doble anexectomía por vía abdominal, histerectomía + doble anexectomía vía laparoscópica, histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía vía abdominal, histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía vía laparoscópica, histerectomía radical, histerectomía vaginal, radioterapia, quimioterapia), descritos mediante sus frecuencias absolutas y relativas.
- Tratamiento quirúrgico insuficiente (si/no), la presencia de residuo tumoral tras la cirugía (si/no) y los motivos de tratamiento quirúrgico insuficiente con sus frecuencias absolutas y relativas.
- Tipo de tratamiento adyuvante posterior, lavado peritoneal y su resultado, estadio ganglionar, infiltración del espacio perivascular descritas a su vez con sus frecuencias absolutas y relativas.
- Tratamiento con quimioterapia (si/no), radioterapia con sus vertientes externa y endocavitaria (si/no) y motivos para no realizar tratamiento posterior. Todas ellas descritas con sus frecuencias absolutas y relativas.

– Afectación ganglionar: nº de ganglios pélvicos positivos, nº de ganglios totales extirpados en pelvis, nº de ganglios paraaórticos positivos y nº de ganglios paraaórticos totales extirpados en pelvis. Se calcularon sus valores promedio, desviación típica, percentiles y valores mínimo y máximo.

Las *variables de resultado*: recidiva tumoral y mortalidad se describieron con su frecuencia absoluta y relativa.

3.10.2. Análisis de la Recidiva tumoral y Supervivencia global

3.10.2.1. Análisis de Supervivencia

Para el análisis de la recidiva tumoral y la supervivencia global de las pacientes incluidas se estimaron las funciones de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier [487], que utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado sin el evento al final del intervalo de tiempo “K”, no ocurra el evento en el intervalo “K+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de recidiva y supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de los intervalos.

El análisis de mortalidad se realizó sobre 276 pacientes. Para el análisis de la recidiva tumoral se excluyeron a 3 pacientes que no tuvieron oportunidad de recidivar por no haber experimentado la curación y se realizó por tanto sobre 273 pacientes.

Se consideraron “casos censurados” para el análisis de la recidiva tumoral aquellas pacientes en las que a la fecha de cierre del estudio (23 de noviembre de 2009) o bien no se había observado una recidiva o se habían perdido durante el seguimiento. Igualmente, para el análisis de mortalidad se consideraron “casos censurados” a aquellas pacientes que a la fecha de cierre del estudio o bien permanecían vivas o eran pérdidas al seguimiento. En ambos casos para las pérdidas al seguimiento se tomó como referencia la fecha de la última visita.

Los resultados se expresaron mediante curvas de supervivencia y porcentajes de supervivencia libre de recidiva y supervivencia global a distintos tiempos de seguimiento desde la fecha del diagnóstico. La mediana de seguimiento de las pacientes se calculó además de por el procedimiento estándar (mediana del tiempo de seguimiento) por dos

métodos adicionales para evitar el efecto de la ocurrencia de eventos precoces (mediana de seguimiento de las censuras y mediana de seguimiento estimada por el método de Kaplan-Meier inverso).

3.10.3. Análisis de los factores asociados a la recidiva tumoral y a la supervivencia global

Se estudiaron los siguientes factores: antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente (si/no), multiparidad (si/no), obesidad (si/no), anatomía patológica (adenocarcinoma vs sersopapilar, células claras y otros), infiltración del miometrio (no infiltra/ infiltra menos del 50%/infiltra más del 50%), estadio FIGO (I/II/III y IV), estadio FIGO (local vs avanzado), estadio FIGO (IA/IB/IC), grado de diferenciación tumoral (grado 1/grado 2/grado 3), linfadenectomía (si/no), vía de abordaje quirúrgico (abdominal vs laparoscópico), tratamiento quirúrgico insuficiente (si/no), tratamiento de entrada (laparoscopia sin linfadenectomía/laparoscopia con linfadenectomía/abdominal con linfadenectomía/abdominal sin linfadenectomía), estadio ganglionar (negativo, no realizada/positiva), infiltración del espacio perivascular (franca, desconocida, negativa, focal), residuo tumoral (si/no), quimioterapia (si/no), radioterapia (externa/endocavitaria/externa/sin radioterapia) y grupos de riesgo patológico. Se estimaron las curvas de supervivencia para los distintos grupos por el método de Kaplan-Meier y estas curvas se compararon mediante la prueba del log-rank.

Sobre ambos eventos, de forma univariante, mediante regresión de Cox [488], se cuantificó el efecto de los distintos factores mediante el cálculo del Hazard Ratio con sus intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis multivariante se seleccionaron 3 variables independientes de entre las que resultaron significativas en el análisis univariante, siguiendo un criterio de relevancia clínica. Dado el número de eventos observados en ambos resultados (recidiva y mortalidad) el modelo no resultaba saturado de acuerdo a las recomendaciones habituales de seleccionar una variable por cada 10 eventos observados [489]. Las variables seleccionados fueron: anatomía patológica, estadio FIGO y grado de diferenciación tumoral. La variable grado de diferenciación tumoral se incluyó en el modelo codificada como 2 variables indicadoras. La estrategia de modelización utilizada fue una estrategia por pasos hacia atrás.

Todos los contrastes fueron bilaterales con un nivel de significación igual a 0.05.

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

3.11. Limitaciones del estudio.

1.- Se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que este hecho conlleva:

- Dependen de que los sujetos aporten información sobre su historial clínico pasado u obtenerlo de la historia clínica en relación a exposiciones previas. La información puede no estar disponible o ser errónea. Esta constituye la fuente de sesgo más importante de los estudios retrospectivos.

- Es difícil o imposible validar la información.

- Quizás no sea posible controlar en forma completa a las variables de confusión

- La selección del grupo control es a veces difícil siendo esta otra fuente importante de sesgo.

- No se pueden establecer las tasas de enfermedad de los sujetos expuestos y no expuestos.

- El estudio detallado de los mecanismos de enfermedad rara vez es posible.

2.- Dado el bajo número de eventos adversos, 40 recidivas, la potencia del modelo estadístico del análisis multivariante ha sido limitado.

3.- Durante la elaboración del presente estudio se ha establecido una nueva clasificación de los estadios por parte de la FIGO en 2009 [258]. Dado el carácter retrospectivo del estudio, las pacientes ya habían sido clasificadas según los criterios publicados por la FIGO en 1988 por lo que no se consideró indicado el reestadiar a dichas pacientes y por lo tanto se mantuvo el estadio tumoral previamente asignado. Por otro lado, no existen estudios actuales que utilicen la nueva clasificación y por lo tanto no se pueden realizar comparaciones con los datos de nuestro estudio.

4.- El tratamiento del carcinoma de endometrio es controvertido como ya se ha expuesto previamente. No existen protocolos de consenso en el manejo quirúrgico de dicho cáncer, siendo especialmente complicado establecer en que pacientes y con qué grado de radicalidad es necesario realizar la linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica.

5.- Dado que se trata de un estudio en el que se analiza, entre otros factores, una técnica quirúrgica, existen sesgos intrínsecos al acto quirúrgico:

- La incorporación de la técnica laparoscópica para el tratamiento del carcinoma de endometrio en nuestro hospital se realizó a finales de la década de los años 90 con la consiguiente curva de aprendizaje de la nueva técnica.

- La unidad de ginecología oncológica está integrada por varios miembros y durante el periodo de estudio se produjeron nuevas incorporaciones de cirujanos a la unidad.

- El Hospital 12 de Octubre es un centro universitario docente con médicos internos residentes que participan en dichas cirugías para su proceso de aprendizaje de la especialidad de ginecología y obstetricia.

6.- El estudio de la infiltración del espacio linfovascular no se ha realizado de rutina en el Servicio de Anatomía patológica de nuestro hospital por lo que solo se obtuvo información en 60 de las muestras. En las 213 muestras restantes no se comentaba este dato por lo que podría ser que fuera negativa o que no fue analizada.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS.

4.1. Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas.

Pacientes incluidas: N= 276

4.1.1. Características de las pacientes

Tabla 16: *Características generales de las pacientes de la muestra.*

	Media	Desviación típica	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Edad	64	11	65	58	72	29	91
Peso (kg)	74	15	73	64	83	48	125
Talla (m)	1,55	0,06	1,55	1,51	1,59	1,37	1,74
Índice de masa corporal	30,88	6,13	30,34	26,78	34,52	17,42	51,60
				n (N)		%	
Menopausia				241 (266)		90,6	
Multiparidad				194 (264)		73,5	
Obesidad				125 (244)		51,2	

Tabla 17: *Distribución del tipo de parto.*

	Gestaciones totales	Abortos	Cesáreas	Partos normales	Número total de partos (cesárea o normales)	
N	264	220	220	220	264	
Media	2,55	,32	2,67	3,08	2,23	
Desv. típ.	1,835	,821	1,229	,603	1,519	
Percentiles						
	25	2,00	,00	2,00	,00	1,00
	50	2,00	,00	2,00	,00	2,00
	75	3,00	,00	3,00	,00	3,00

La edad media de las pacientes del estudio fue de 64 años (DE = 11; rango 29 - 91). El índice de masa corporal medio de la muestra fue de 30,88 (DE = 6,13; rango 17,42 – 51,60) y 31 pacientes (51,2 %) se encontraban dentro del rango de la obesidad (IMC \geq 30). El 90,6% de las pacientes se encontraban en estado menopáusico. El 73,5% tenían antecedentes de dos o más partos. La distribución de los mismos se expone en la tabla 17.

Figura 6: Índice de masa corporal de las pacientes.

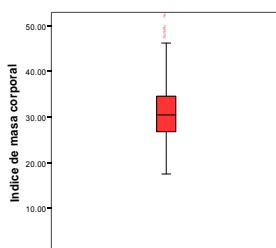


Tabla 18: Antecedentes oncológicos de las pacientes de la muestra.

Antecedentes personales de cáncer no ginecológico	n	%
Sin antecedentes	258	97.0
Cáncer de colon	4	1.5
Cáncer renal	1	0.4
Adenoma pleomorfo paratiroideo	1	0.4
Tumor inguinal (sin especificar)	1	0.4
Tumor peritoneal	1	0.4
N	266	
Antecedentes de cáncer ginecológico	n	%
No	235	88.7
Cáncer de mama	29	10.9
Cáncer de mama lobulillar	1	0.4
N	265	

El 97% (258 pacientes) no tenían antecedentes de ningún tipo de cáncer. 30 pacientes (11,3%) tenían antecedentes de cáncer de mama. 4 pacientes (1,5%) habían sido tratadas previamente de cáncer colorectal.

Tabla 19: Antecedente de terapia hormonal previa.

	n (N)	%
Antecedente toma de anticonceptivos orales	2 (262)	0.8
Antecedente toma terapia hormonal sustitutiva	6 (262)	2.3
Antecedente toma tamoxifeno	25 (264)	9.5

25 pacientes (9,5%) tenían antecedentes de ingesta de tamoxifeno para el tratamiento de un cáncer de mama. 6 pacientes (2,3%) habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo y 2 (0,8%) anticonceptivos orales.

4.1.2. Antecedentes Familiares.

Tabla 20: *Antecedentes familiares de tipo oncológico de las pacientes de la muestra.*

		n	%
Antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente	Sin antecedentes	213	80,1
	Cáncer de mama	21	7,9
	Cáncer de endometrio	14	5,3
	Cáncer de colon	16	6,0
	Cáncer de ovario	8	3,0
	Cáncer Hepático	1	0,4
	Cáncer de próstata	1	0,4
	N	266	

En 53 pacientes (19,9%) de las 266 de las que se recuperó toda la historia familiar se encontraron antecedentes de tumores hormonodependientes que pudieran estar en relación con el carcinoma de endometrio. Varias de las pacientes tenían más de un pariente con este tipo de cáncer por lo que los datos no son excluyentes. Se encontraron 213 pacientes (80,1%) sin antecedentes oncológicos entre sus parientes de primer grado. 21 (7,9%) tenían familiares con cáncer de mama, 14 (5,3%) con cáncer de endometrio, 16 (6,0%) con cáncer de colon, 8 (3,0%) con cáncer de ovario, 1 con cáncer hepático y 1 (0,4%) con cáncer de próstata.

4.1.3. Estudio de extensión.

Tabla 21: *Pruebas de imagen para estudio de extensión tumoral.*

Resonancia Magnética		n	%
Prueba imagen para estudio de extensión	No	20	7.7
	RMN	222	85.7
	TAC	17	6.6
	N	259	
Infiltración del miometrio por parte del tumor según el estudio de imagen	No infiltra	118	49.6
	Infiltra menos del 50% del miometrio	72	30.3
	Infiltra más del 50% del miometrio	46	19.3
	Afecta a la serosa	2	.8
	N	238	

Estadio tumoral según el estudio de imagen	IA	116	44.6
	IB	69	26.5
	IC	38	14.6
	IIA	7	2.7
	IIB	2	.8
	IIIA	6	2.3
	IVA	1	.4
	No concluyente	3	1.2
	No realizado	20	7,1
	N	260	
Tumor incidental	No	269	97.5
	Si	7	2.5

El 85,7% de las pacientes (222 pacientes) fueron estudiadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) para el estudio de extensión del tumor. A 17 pacientes (6,6%) se les realizó una tomografía axial computerizada (TAC). La elección de esta técnica fue debido a que en algunas pacientes con obesidad mórbida no se podía utilizar la RMN o porque padecían claustrofobia. 20 pacientes (7,7%) no tenían estudio de extensión previo a la cirugía, bien por tratarse de un tumor detectado posteriormente en el estudio anatomopatológico (7 pacientes (2,5%)) o bien por no haberse realizado el mismo a tiempo para la cirugía.

Según el estudio de imagen el 49,6% de los tumores (118 pacientes) no infiltraban el miometrio, el 30,3% (72 pacientes) infiltraban menos del 50% del miometrio, el 19,3% (46 pacientes) infiltraban más del 50% del miometrio. En 2 pacientes (0,8%) existía afectación de la serosa.

La distribución por estadios de la FIGO según el estudio de imagen fue: estadio IA 116 pacientes (44,6%), estadio IB 69 pacientes (26,5%), estadio IC 38 pacientes (14,6%), estadio IIA 7 pacientes (2,7%), estadio IIB 2 pacientes (0,8%), estadio IIIA 6 pacientes (2,3%) y estadio IVA 1 paciente (0,4%). En 3 pacientes el estudio no fue concluyente (1,2%).

Tabla 22: *Tabla de contingencia para el estudio de la infiltración miometrial en la prueba de imagen frente a la infiltración en la anatomía patológica.*

			Infiltración según AP		
			No	Si	Total
Infiltración según prueba de imagen	No	Recuento	54	64	118
		% de Infiltración según AP	76,1%	38,3%	49,6%
	Si	Recuento	17	103	120
		% de Infiltración según AP	23,9%	61,7%	50,4%
Total		Recuento	71	167	238
		% de Infiltración según AP	100,0%	100,0%	100,0%

En la tabla 22 se muestran los datos para el análisis del rendimiento diagnóstico de las pruebas diagnósticas en nuestra muestra, obteniendo una sensibilidad del 61,7% y una especificidad del 76,1%

Tabla 23: *Niveles de Ca 125 previo a la cirugía y tamaño tumoral.*

	n	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Marcador Ca125 (UI/ml)	276	27.65	51.94	8.72	30.49	.08	648.70
Tamaño (cm)	276	3	2	2	4	0	12

En el estudio preoperatorio se analizó el nivel del marcador tumoral Ca 125 de las pacientes para su seguimiento posterior. Del total de las pacientes (n= 276) se recuperaron los datos de 219 pacientes. El valor medio del Ca 125 previos a la cirugía fue de 27,65 UI/ml (DE= 51,94; rango 0,08 – 648,70).

El tamaño tumoral medio fue de 3 centímetros (DE= 2; rango 0 – 12). Este valor se recuperó de los estudios anatomo-patológicos y de los estudios de imagen previos a la cirugía.

4.1.4. Tratamiento

Tabla 24: Características del tratamiento quirúrgico y complementario.

		n	%
Vía de abordaje quirúrgico	Vía laparoscópica	188	68.1
	Vía abdominal	82	29.7
	Otras	6	2.2
	N	276	
Tratamiento que se realiza de entrada	Histerectomía + doble anexectomía por vía abdominal	40	14.5
	Histerectomía + doble anexectomía vía laparoscópica	82	29.7
	Histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía vía abdominal	42	15.2
	Histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía vía laparoscópica	106	38.4
	Histerectomía radical	2	.7
	Histerectomía vaginal	3	1.1
	Radioterapia	0	.0
	Quimioterapia	1	.4
	N	276	
Lavado peritoneal	Si	258	93.5
	N	276	
Tratamiento quirúrgico insuficiente		23	8,3
N	276		
Motivo para no realizar tratamiento quirúrgico completo	Edad \geq 80 años	8	34.8
	Infraestadificación prequirúrgica	8	34.8
	Técnica	5	21.7
	Obesidad mórbida	2	8.7
	N	23	
Residuo tumoral tras la cirugía	Si	6	2.2
	N	276	
Tratamiento adyuvante o posterior	Hormonal	2	.8
	No	129	46.7
	Quimioterapia	5	1.8
	Quimioterapia + Radioterapia	4	1.4
	Cirugía tras quimioterapia	1	.4
	Radioterapia	138	50.0
	N	276	
Radioterapia externa	No	189	68.5
	Si	87	31.5
	N	276	
Radioterapia endocavitaria	No	145	52.5
	Si	131	47.5
	N	276	
Motivo para no tratamiento posterior	ACV	1	5.6
	Edad	5	27.8
	Esquizofrenia	2	11.1

Exitus tras cirugía	1	5.6
Mal estado general	2	11.1
No deseo paciente	2	11.1
No radioterapia por hernia umbilical	1	5.6
Radioterapia previa por cáncer de estomago	1	5.6
Vagina virginal	3	16.7
N	18	

Tabla 25: Resumen de pacientes en las que no se pudo realizar el tratamiento adyuvante óptimo y el régimen indicado.

Anatomía patológica	Infiltración miometrial	Estadio FIGO	Grado de diferenciación tumoral	Motivo no tratamiento adyuvante completo	Tratamiento
Endometrioide	No	IIIA	2	Mal estado general	-
Endometrioide	No	IIA	2	Vagina virginal	Radioterapia externa
Indiferenciado	< 50%	IC	3	Edad	-
Endometrioide	< 50%	IC	2	Edad	-
Endometrioide	No	IB	3	Edad	-
Cels claras	No	IB	3	Vagina virginal	Radioterapia externa
Endometrioide	< 50%	IIB	2	ACV	-
Endometrioide	No	IB	2	No deseo de la paciente	-
Endometrioide	< 50%	IC	2	Esquizofrenia	Hormonoterapia
Serosopapilar	> 50%	IVB	3	Hernia umbilical	Quimioterapia
Adenosarcoma	No	IB	3	No deseo de la paciente	-
Endometrioide	< 50%	IC	2	Esquizofrenia	Hormonoterapia
Endometrioide	No	IB	3	Exitus tras cirugía	-
Endometrioide	< 50%	IC	3	Radioterapia previa por cáncer de estomago	-
Serosopapilar	No	IIB	3	Edad	-
Endometrioide	< 50%	IC	2	Linfa amplia negativa	-
Endometrioide	< 50%	IC	2	Edad	-

Para el tratamiento quirúrgico de las pacientes diagnosticadas de carcinoma endometrial se realizaron 188 (68,1%) protocolos vía laparoscópica frente a 82 (29.7%)

protocolos vía laparotómica. En 6 (2,2%) pacientes se realizaron otros abordajes como la vía vaginal.

En 40 pacientes (14,5%) se realizó histerectomía con doble anexectomía por vía abdominal sin linfadenectomía asociada, y en 42 pacientes (15,2%) además se realizó linfadenectomía. En 82 pacientes (29,7%) se realizó histerectomía + doble anexectomía vía laparoscópica sin linfadenectomía y en 106 (38,4%) sí se realizó estudio ganglionar. En dos casos se realizó histerectomía radical (0,7%) con linfadenectomía, en 3 pacientes (1,1%) se realizó vía vaginal. En un caso (0,4%) se realizó quimioterapia neoadyuvante previa al abordaje quirúrgico.

En 258 casos (93,5%) se realizó lavado peritoneal.

En 23 pacientes (8,3%) se consideró que la estadificación quirúrgica fue insuficiente. Los motivos por los que no se llevó a cabo el protocolo quirúrgico completo fueron: 8 (34,8%) por edad superior a 80 años, 8 por infraestadificación por parte del estudio de extensión, 5 (21,7%) por problemas durante el acto quirúrgico que impidieran realizar el protocolo quirúrgico completo y 2 (8,7%) por obesidad mórbida.

En 6 (2,2%) pacientes no se consiguió extirpar la masa tumoral dejando residuo tumoral de más de 1 centímetro. Estas pacientes fueron estadios III-IV.

En 147 pacientes (53,3%) se realizó tratamiento complementario posterior a la cirugía: radioterapia en 138 pacientes (50,0%), quimioterapia con radioterapia en 4 pacientes (1,4%), quimioterapia sola en 4 pacientes (1,4%) y en 2 pacientes se realizó tratamiento hormonal con progesterona a altas dosis (0,8%). En 1 caso (0,4%) se realizó quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se realizó el protocolo quirúrgico completo.

El tipo de radioterapia que se indicó fue de radioterapia externa en 87 pacientes (31,5%) y endocavitaria en 131 (47,5%). En casi todos los casos en los que se realizó radioterapia externa se complementó con radioterapia endocavitaria.

En 18 pacientes (6,52%) no se pudo realizar tratamiento complementario a pesar de estar indicado. Los motivos para ello fueron: accidente cerebro-vascular en 1 caso (5,6%), 5 casos (27,8%) por edad avanzada, 2 pacientes (11,1%) padecían esquizofrenia, en 1 caso (5,6%) se produjo la muerte de la paciente tras la cirugía, en 2 pacientes (11,1%) no se completó por mal estado general, en 2 casos (11,1%) la propia paciente rechazó el tratamiento complementario, en 1 caso (5,6%) existía una hernia umbilical importante que impidió la administración de radioterapia externa, en 1 caso (5,6%) la

paciente había sido sometida a radioterapia por un carcinoma de estómago y en 3 casos (16,7%) no se pudo realizar radioterapia endocavitaria por vagina virginal. En la Tabla 25 se muestran las características y los motivos por los que estas pacientes no fueron sometidas a tratamiento adyuvante completo posterior.

4.1.5. Características tumorales.

Tabla 26: *Características anatómo-patológicas 1.*

Anatomía Patológica		n	%
Infiltración del miometrio por parte del tumor según la AP definitiva	No infiltra	79	28.6
	Infiltra menos del 50% del miometrio	108	39.1
	Infiltra más del 50% del miometrio	86	31.2
	Afecta a la serosa	3	1.1
	N	276	
Anatomía patológica del tumor	Endometrioide	234	84.8
	Serosopapilar	19	6.9
	Células claras	7	2.5
	Otros	16	5.8
	N	276	
Grado de diferenciación tumoral	G1	135	48.9
	G2	78	28.3
	G3	63	22.8
	N	276	
Resultado del lavado peritoneal	Negativo	251	91.3
	Positivo	8	2.9
	Dudoso	1	.4
	No valorable	15	5.5
	N	275	

Tabla 27: *Características anatómo-patológicas 2.*

		n	%		
Infiltración del espacio linfovascular	Focal	9	3.3		
	Franca	24	8.7		
	Desconocida	215	77.9		
	Negativa	28	10.1		
	N	276			
Resumen de estado ganglionar	Negativo	137	91,3		
	Positivo	13	8,7		
	N	189			
	Ganglios pélvicos positivos	Ganglios totales extirpados en pelvis	Ganglios paraaórticos positivos	Ganglios paraórticos totales extirpados	
N	150	150	12	12	
Media	0.13	8.85	0.33	3.92	
Desv. típ.	0.468	4.045	0.651	1.730	
Mínimo	0	1	0	2	
Máximo	3	23	2	8	
Percentiles	25	0.00	6.00	0.00	3.00
	50	0.00	9.00	0.00	3.50
	75	0.00	11.00	0.75	4.75

Tabla 28: *Estadio tumoral tras protocolo quirúrgico completo. Grupos de riesgo para recidiva tumoral.*

		n	%
Estadio tumoral según la AP definitiva	IA	74	26.8
	IB	97	35.1
	IC	64	23.2
	IIA	9	3.3
	IIB	8	2.9
	IIIA	10	3.6
	IIIC	12	4.3
	IV	1	.4
	IVB	1	.4
	N	276	
Grupos de Riesgo para recidiva	Bajo Riesgo	145	52.5
	Riesgo Intermedio	59	21.4

Alto Riesgo	72	26.1
N	276	

Según el estudio anatómo-patológico de la pieza quirúrgica el 28,6% de los tumores (79 pacientes) no infiltraban el miometrio, el 39,1% (108 pacientes) infiltraban menos del 50% del miometrio, el 31,2% (86 pacientes) infiltraban más del 50% del miometrio. En 3 pacientes (1,1%) existía afectación de la serosa.

La estirpe tumoral definitiva tras estudio anatómo-patológico fue de 234 de tipo endometriode (84,8%) en sus diferentes variantes, 19 seroso papilares (6,9%), 7 células claras (2,5%) y siendo 16 tumores (5,8%) de extirpes menos frecuentes.

El grado de diferenciación tumoral en el estudio definitivos fue de 135 (48,9%) bien diferenciados, 78 (28,3%) moderadamente diferenciados y 63 (22,8%) poco diferenciados.

El resultado del lavado peritoneal realizado durante la cirugía fue de negativo en 251 pacientes (91,3%), positivo en 8 pacientes (2,9%), dudoso en 1 paciente (0,4%) y no valorable en 15 pacientes (5,5%).

El estudio de la infiltración linfo-vascular del tumor se realizó en 61 pacientes (22,1%), resultando franca en 24 pacientes (8,7%), focal en 9 (3,3%) y negativa en 28 (10,1%).

El estado ganglionar de las 150 pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica tras el análisis anatómo-patológico fue de negatividad en 137 pacientes (91,3%) y positividad en 13 (8,7%). El número medio de ganglios linfáticos pélvicos obtenidos fue 8,85 (DE= 4,045; rango 1 – 23). El número medio de ganglios linfáticos paraórticos obtenidos fue 3,92 (DE= 1,730; rango 2 – 8).

La distribución por estadios de la FIGO según el estudio anatómo-patológico fue: estadio IA 74 pacientes (26,8%), estadio IB 97 pacientes (35,1%), estadio IC 64 pacientes (23,2%), estadio IIA 9 pacientes (3,3%), estadio IIB 8 pacientes (2,9%), estadio IIIA 10 pacientes (3,6%), estadio IVA 1 paciente (0,4%) y estadio IVB 1 paciente (0,4%).

Los grupos de riesgo para recidiva tumoral quedan repartidos en bajo riesgo 145 pacientes (52,5%), riesgo intermedio 59 pacientes (21,4%) y alto riesgo 72 pacientes (26,1%).

4.2. Análisis de la recidiva tumoral

Recidiva tumoral n=40 (14.5%)

Tiempo de seguimiento para el análisis de recidiva:

Mediana de seguimiento: 37 meses.

El seguimiento total de las pacientes fue de 10881 meses.

Mediana de seguimiento de las censuras = 45

Mediana de seguimiento estimada por el método de Kaplan-Meier inverso = 45 meses [IC 95% 41,2 - 48,8]

Tabla 29: Localización de las recidivas tumorales.

Localización de Recidiva tumoral	n	%
Vaginal	12	30
Pélvico	5	12,5
Paraaórtico	3	7.5
Distancia	16	40
Multifocal	4	10
Total	40	

El número de casos con recidiva tumoral fue de 40 (14,5%).

Las localizaciones de las recidivas fueron las representadas en la tabla 29. Se detectaron 12 recidivas en cúpula vaginal (30%), 5 a nivel pélvico (12,5%) sin poder distinguir entre estas si la recaída tumoral se encontraba o no en las regiones ganglionares, 3 a nivel paraaórtico – retroperitoneal (7,5%), 16 recidivas a distancia (40%) que se localizaron a nivel hepático, parrilla costal, peritoneo de hemidiafragma superior y en la región glútea. En 4 pacientes (10%) se produjo recidiva en distintas localizaciones simultáneas, todas ellas con focos tumorales a distancia. Si agrupamos en local y a distancia un 42,5% de recidivas locales (17 pacientes) y un 57,5% a distancia (23 pacientes)

Tabla 30: *Distribución temporal de las recidivas.*

Años	n	%	% acumulado
1 año	16	40	40
2 años	12	30	70
3 años	8	20	90
4 años	3	7,5	97,5
5 años	1	2,5	100
Total	40		

La distribución a lo largo del estudio de las recidivas tumorales se muestra en la tabla 30. Se puede observar que el 40% de las recaídas se producen en el primer año tras el tratamiento primario y el 90% a lo largo de los tres primeros años de seguimiento.

Tabla 31: *Características de las pacientes con recidiva tumoral.*

Edad	Histología	Infiltración miometrial	FIGO	Grado dif tum	Realización Linfa	Estado ganglionar	Abordaje quirúrgico	Afect linfovasc	Residuo Tumoral	Qm	Rt
67	Mull mixto maligno	1	IIIA	3	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
62	Adenoca	1	IIIA	2	Si	Negativos	Laparotómico	Franca	No	No	No
70	Adenoca	1	IB	1	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
62	Seroso-papilar	0	IIIC	3	Si	Positivos	Laparoscópico	Franca	No	Si	Si
58	Seroso-papilar	2	IIIC	3	Si	Positivos	Laparotómico	Franca	No	No	Si
84	Adenoca	1	IB	1	No	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	No
72	Carcinosarcoma	1	IIB	3	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
86	Adenoca	2	IIIA	2	Si	Negativos	Laparotómico	-	No	No	Si
60	Adenoca	1	IB	3	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
60	Seroso-papilar	2	IIIA	3	Si	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
76	Adenoca	2	IC	3	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	Si
78	Adenoca	2	IC	2	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	Si
40	Indiferenciado	2	IIIA	3	Si	Positivos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
66	Adenoca	2	IC	2	No	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	Si
69	Adenoca	2	IIIA	2	Si	Negativos	Laparoscópico	Negativa	No	No	Si
59	Adenoescamoso	2	IC	2	Si	Negativos	Laparotómico	-	No	No	Si
68	Cels claras	2	IIB	3	No	No realizada	Laparotómico	Franca	No	No	Si
69	Indiferenciado	3	IIIA	3	No	No realizada	Laparotómico	Franca	No	No	Si
69	Adenoca	0	IA	1	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	No
67	Adenoca	2	IC	2	Si	Negativos	Laparoscópico	Negativa	No	No	Si
70	Adenoca	2	IV	2	No	No realizada	Laparoscópico	-	No	Si	No
59	Adenoca	2	IIIC	3	Si	Positivos	Laparoscópico	Franca	Si	Si	Si

75	Adenoca	2	IC	3	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
83	Adenoca	2	IIB	2	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
67	Adenoca	2	IIIC	2	Si	Positivos	Laparotómico	Franca	Si	No	Si
76	Cels claras	2	IIB	3	Si	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
74	Cels claras	0	IA	3	Si	Negativos	Laparoscópico	Negativa	No	No	Si
72	Adenoca	2	IC	2	Si	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
62	Seroso-papilar	2	IIIC	1	Si	Positivos	Laparoscópico	-	No	No	Si
67	Seroso-papilar	2	IIIA	3	Si	Negativos	Laparotómico	Franca	No	Si	Si
54	Adenoca	2	IC	3	Si	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
70	Adenoca	2	IC	2	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
81	Serosopapilar	2	IC	3	No	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	No
56	Adenoca	1	IB	2	No	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	Si
76	Adenoca	1	IB	3	No	No realizada	Laparoscópico	Focal	No	No	Si
58	Inclasificable	2	IC	3	Si	Negativos	Laparotómico	-	No	No	No
81	Adenoca	2	IC	2	No	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
64	Adenoca	2	IC	2	Si	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
68	Adenoca	1	IB	1	Si	Negativos	Laparotómico	-	No	No	No
77	Seroso-papilar	2	IIIC	3	Si	Positivos	Laparoscópico	Franca	Si	No	Si
Total 40											

Las características epidemiológicas de las pacientes con recidiva tumoral por carcinoma de endometrio en nuestra población se muestran en la tabla 31 y son las siguientes:

La edad media fue de 68,3 años (DE= 9,32; rango 40 – 86).

La histología más frecuente fue la de endometrioide con 24 pacientes (60,0%), serosopapilar en 7 pacientes (17,5%), Células claras en 3 pacientes (7,5%), indiferenciado 2 (5,0%), carcinosacoma 1 (2,5%) y mulleriano mixto maligno en 1 paciente (2,5%). En una paciente el tumor fue clasificado.

En 27 pacientes (67,5%) encontramos infiltración en más del 50% del miometrio, en 9 pacientes (22,5%) menos del 50% y en 3 pacientes (7,5%) no existía infiltración miometrial. En una paciente (2,5%) existía afectación de la serosa.

Los estadios tumorales mostraron la siguiente distribución: IA en 2 paciente (5,0%), IB en 6 (15,0%), IC en 13 (32,5%), IIB en 4 (10,0%), IIIA en 8 pacientes (20,0%), IIIC en 6 (15,0%) y IV en 1 pacientes (2,5%).

En 5 pacientes (12,5%) el tumor presentaba grado de diferenciación tumoral 1, en 15 pacientes (37,5%) grado 2 y en 20 (50,0%) grado 3.

Se realizó linfadenectomía en 26 pacientes (65,0%).

El abordaje quirúrgico fue laparoscópico en 24 pacientes (60,0%) y laparotómico en 16 (40,0%).

En 7 pacientes (17,5%) se encontraron ganglios positivos, en 19 negativos (47,5%) y en 14 pacientes (35%) no se había realizado.

La afectación del espacio linfovascular fue franca en 14 pacientes (35%), focal en 1 paciente (2,5%), negativa en 4 pacientes (7,5%) y desconocida en 22 pacientes (55%).

Existió residuo tumoral tras la cirugía en 3 pacientes (7,5%).

En 4 pacientes (10,0%) se realizó tratamiento adyuvante con quimioterapia y en 29 pacientes (72,5%) radioterapia.

4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad.

El análisis de la supervivencia libre de enfermedad se realizó con 272 pacientes: 3 casos no se incluyen en los análisis de supervivencia libre de recidiva porque nunca se curaron, y por tanto no están en riesgo de recidivar.

Figura 7: *Supervivencia libre de recidiva (Kaplan-Meier).*

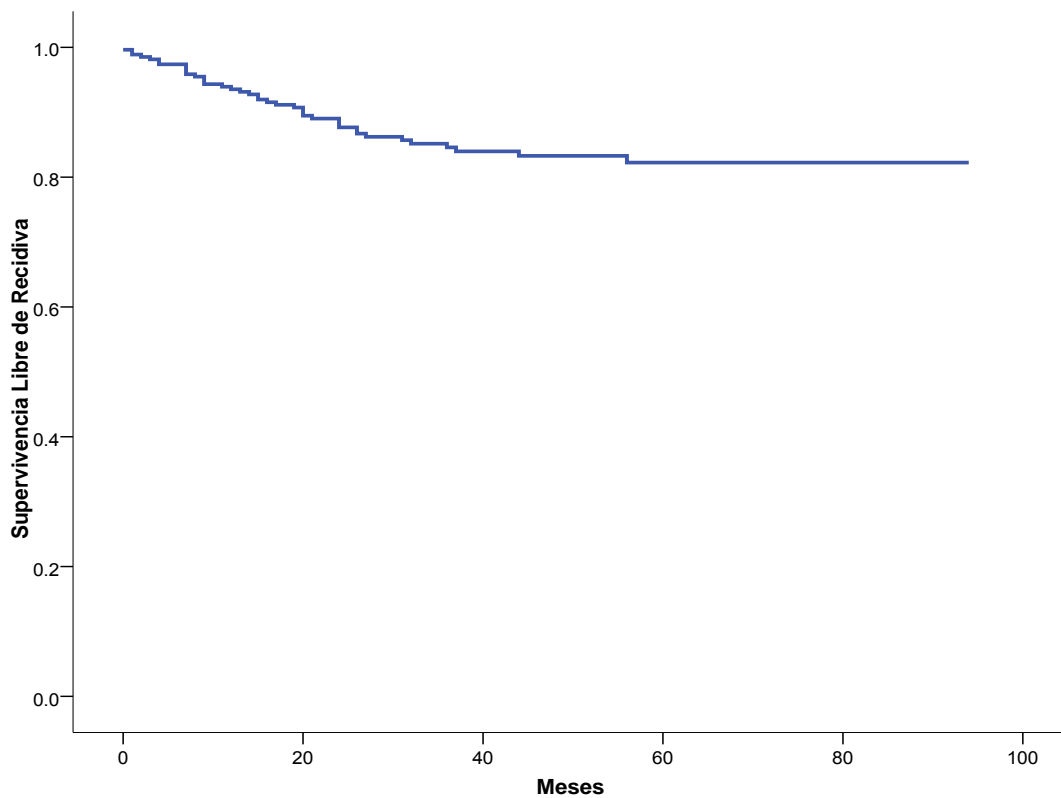


Tabla 32: *Número de pacientes en función del tiempo de seguimiento .*

Tiempo	0	12	24	36	48	60	72	84
n	273	242	195	146	103	65	30	6

Tabla 33: *Supervivencia libre de recidiva en función del tiempo .*

Tiempo (años)	Supervivencia libre de recidiva (%)
1	93.5
2	89
3	84.6
4	83.3
5	82.3

La supervivencia libre de enfermedad en función del tiempo se muestra en la tabla 32, siendo del 93,5% el primer año, del 89% el segundo, del 84,6% el tercero, del 83,3% el cuarto y del 82,3 el quinto años de seguimiento.

En la tabla 32 se muestra el número de pacientes en riesgo que se mantienen durante el seguimiento siendo de 242 pacientes el primer año y de 6 pacientes pasados 84 meses de seguimiento.

4.2.2. Factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad.

Los factores estudiados con posible asociación a la recidiva tumoral fueron:

- Tipo anatomopatológico del cáncer.
- Infiltración miometrial por parte del tumor.
- Estadío tumoral FIGO.
- Grado de diferenciación tumoral.
- Realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico.
- Vía de abordaje quirúrgico: laparotomía versus laparoscopia.
- Tratamiento quirúrgico insuficiente.
- Estado ganglionar.
- Infiltración del espacio perivascular.
- Residuo tumoral tras cirugía.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.
- Grupos de riesgo patológico según los criterios de la COG-99.

- Edad.
- Antecedentes familiares con cáncer hormonodependiente.
- Antecedentes personales de cáncer no ginecológico.
- Antecedentes personales de cáncer ginecológico.
- Antecedentes de toma de tamoxifeno.
- Antecedentes de toma de anticonceptivos orales.
- Antecedentes de toma de terapiahormonal sustitutiva.
- Número de partos.
- Obesidad.

4.2.2.1. Supervivencia libre de recidiva en función de la histología del tumor.

Para el análisis de la supervivencia libre de enfermedad según el tipo anatómopatológico se establecieron dos grupos: por un lado, adenocarcinoma incluyendo todos los subtipos y por otro, el resto de anatomías patológicas de peor pronóstico: serosopapilar, células claras o carcinoma indiferenciado. El tiempo de seguimiento en ambos grupos fue de 84 meses. El número de recidivas tumorales en el grupo adenocarcinoma fue significativamente inferior, 24 de 231 pacientes (10,4%) frente al resto de tumores, 16 de 42 (38,1%) siendo la supervivencia libre de enfermedad del 89,6% en el grupo de adenocarcinoma frente a un 61,9% de los tumores de peor pronóstico con una significación estadística de 0,001.

Figura 8: Supervivencia libre de recidiva en función de la histología del tumor.

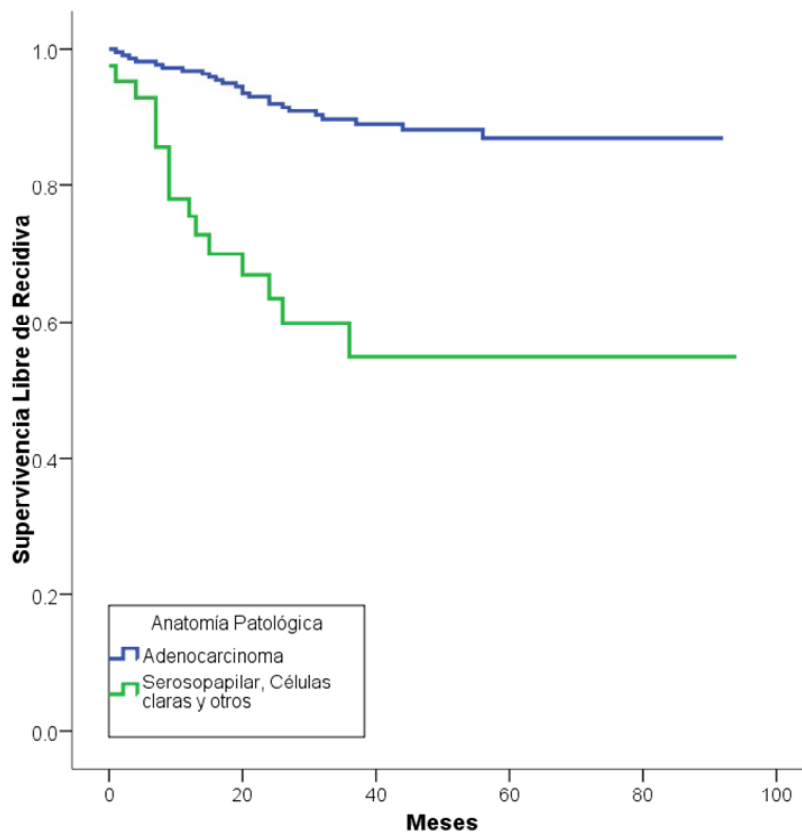


Tabla 34: Supervivencia libre de recidiva según la histología del tumor.

Anatomía Patológica	Eventos n (%)	Total	P
Endometrioide	24 (10,4)	231	<0,001
Células Claras, Serosopapilar, Indiferenciado.	16 (38,1)	42	

4.2.2.2. Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración miometrial.

Se establecieron tres grupos de infiltración miometrial: tumores que no infiltran, que infiltran menos del 50% del miometrio y los que infiltran más del 50%. Las recidivas tumorales en el grupo que infiltra más del 50% del miometrio fueron significativamente superiores, 28 de 89 pacientes (31,5%) a las de los otros dos grupos, 3 de 78 pacientes (3,8%) en el grupo que no infiltra y 9 de 106 (8,9%) en el grupo que infiltra menos del 50%. La supervivencia libre de enfermedad fue del 96,2% en el grupo que no infiltraba, de 91,6% en el grupo con infiltración menor al 50% y de 68,5% en el grupo que infiltraba más del 50% del miometrio. Existe diferencias estadísticamente significativas entre este último grupo y los dos anteriores ($p < 0,001$) mientras que no existía diferencias entre el segundo y el primero.

Figura 9: Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración miometrial del tumor.

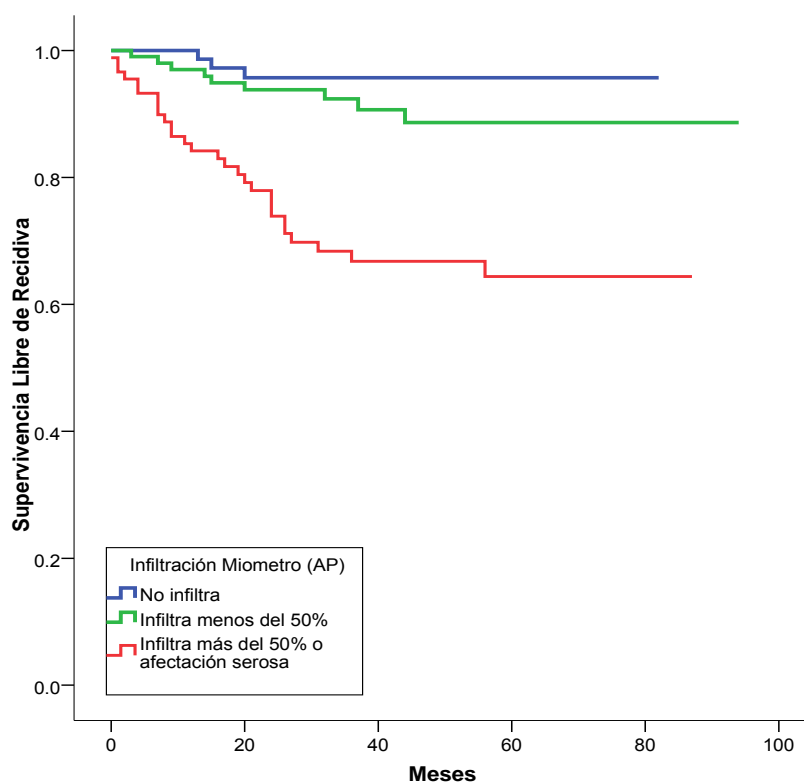


Tabla 35: *Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración miometrial del tumor.*

Infiltración del miometrio (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
No infiltra	3 (3,8)	78	Referencia
Infiltra menos del 50%	9 (8,4)	106	0,199
Infiltra más del 50% o afectación serosa	28 (31,5)	89	<0,001*

* Respecto a los dos grupos anteriores

4.2.2.3. Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO.

Para el estudio de la supervivencia se realizaron tres análisis diferentes: el primero por estadios, estadio I, estadio II y una agrupación de los estadios III y IV debido al bajo número de pacientes en estos dos grupos de pacientes. En el segundo se comparó estadio local (estadio I) frente a avanzado (estadio II, III y IV). El tercero fue un estudio de subgrupos dentro del estadio I (estadios IA, IB y IC).

a. Estadio FIGO.

Según los resultados existe un claro aumento de recidivas tumorales en los estadios II, 4 de 17 pacientes (23,5%), y en los estadios III-IV, 15 de 23 pacientes (65,2%), frente al estadio I, 21 de 233 pacientes (9%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 91% en el estadio I, del 76,5% en el estadio II y del 34,8% en los estadios III y IV. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el estadio II y el estadio I ($p=0,032$). También existieron diferencias entre el estadio III-IV y los otros dos: frente al estadio I ($p<0,001$) y al estadio II ($p=0,011$).

Figura 10: Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO.

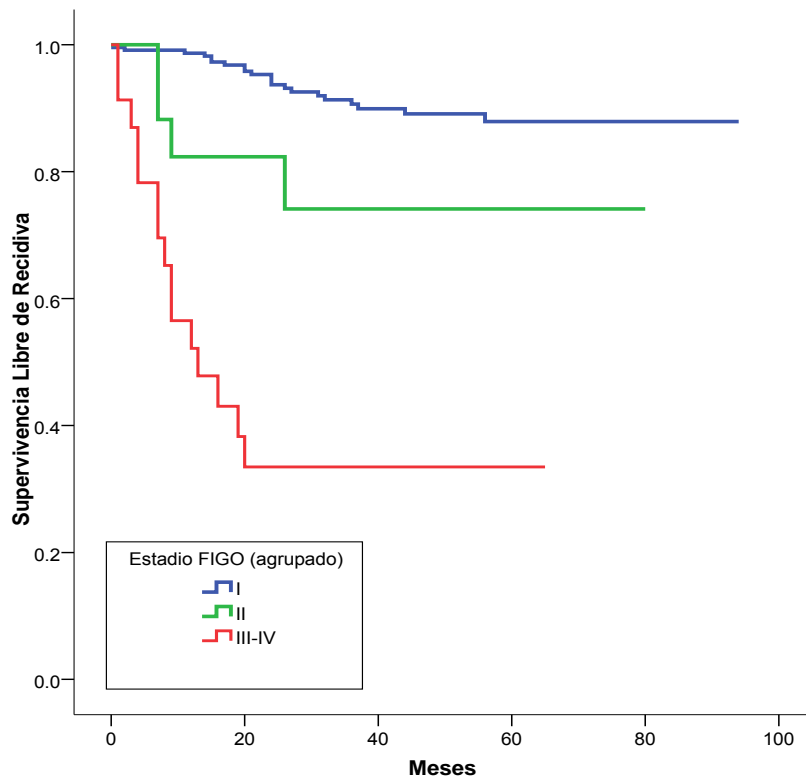


Tabla 36: Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO.

Estadio FIGO (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
Estadio I	21 (9,0)	233	Referencia
Estadio II	4 (23,5)	17	0,032
Estadíos III y IV	15 (65,2)	23	<0,001* 0,011\$

* Respecto a Estadio I

\$ Respecto a Estadio II

b. Estadio FIGO (Local vs Avanzado)

De manera lógica también existe un claro aumento de recidivas en estadios avanzados, 19 de 40 pacientes (47,5%) frente a estadios locales, 21 de 233 pacientes (9%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 91% en el estadio local frente al 52,5% del estadio avanzado siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 11: *Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).*

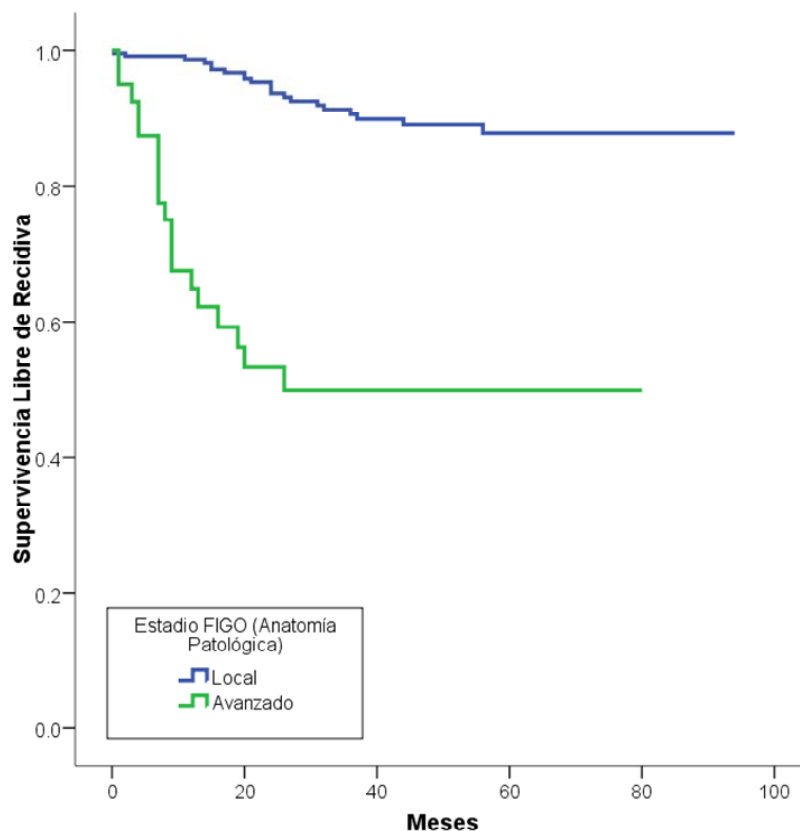


Tabla 37: *Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).*

Estadio FIGO	Eventos n (%)	Total	P
LOCAL (Estadio I)	21 (9)	233	< 0,001
AVANZADO (Estadio II, III y IV)	19 (47,5)	40	

c. Subgrupos Estadio I FIGO (A, B, C).

Analizando los subgrupos del estadio I se observa un gran aumento de recidivas en el estadio IC, 13 de 64 pacientes (20,3%), frente a los otros dos subgrupos, estadio IA, 2 de 73 pacientes (2,7%) y estadio IB, 6 de 96 pacientes (6,3%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 97,3% en el estadio IA, del 93,7% en el estadio IB y del 79,3% en el estadio IC. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el estadio IA y IC ($p=0,002$) y entre el estadio IB y IC ($p=0,012$) pero no entre IA y IB ($p=0,274$).

Figura 12: Supervivencia libre de recidiva en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.

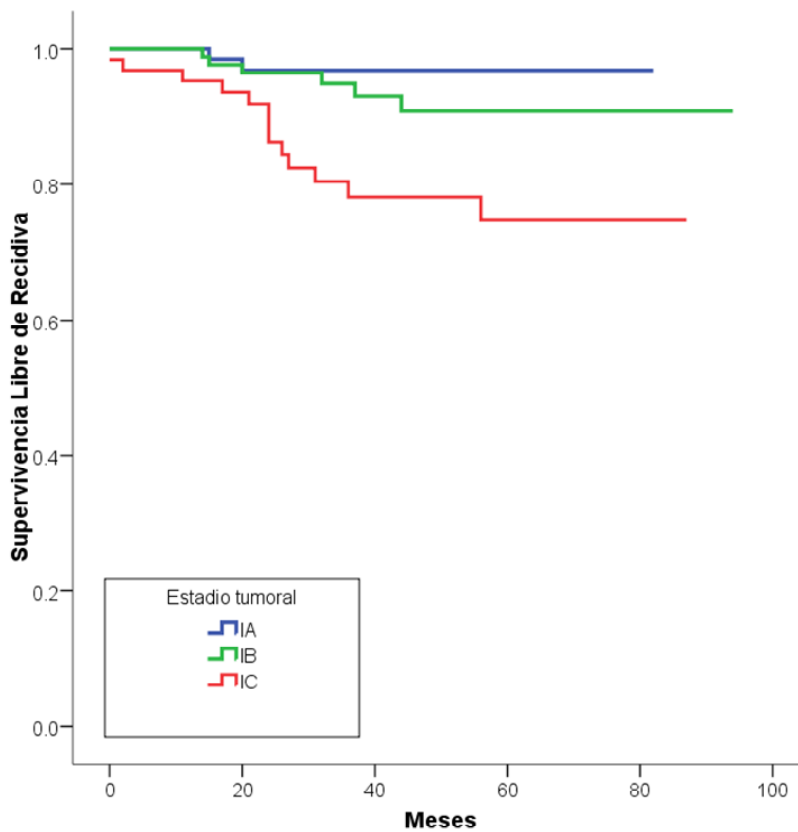


Tabla 38: Supervivencia libre de recidiva en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.

ESTADIO I FIGO	Eventos n (%)	Total	P
IA	2 (2,7)	73	0,002*
IB	6 (6,3)	96	0,012* 0,274 [‡]
IC	13 (20,3)	64	Referencia*

*Comparaciones con el grupo IC
&Comparación con el grupo IA

4.2.2.4. Supervivencia libre de recidiva en función del grado de diferenciación tumoral.

En cuanto al grado de diferenciación tumoral se observa un incremento progresivo del número de recidivas tumorales según aumenta el grado: 5 recidivas de 135 pacientes (3,7%) con grado 1, 15 de 78 pacientes (19,2%) con grado 2 y 20 recidivas de 60 pacientes (33,3%) con grado 3. La supervivencia libre de enfermedad fue del 96,3% con grado de diferenciación tumoral 1, del 80,8% con grado 2 y del 66,7% con grado 3. En todos los casos existía diferencias estadísticamente significativas: entre grado 1 y 2 ($p < 0,001$), entre grado 1 y 3 ($p < 0,001$) y entre grado 2 y 3 ($p = 0,039$).

Figura 13: Supervivencia libre de recidiva en función del grado de diferenciación tumoral.

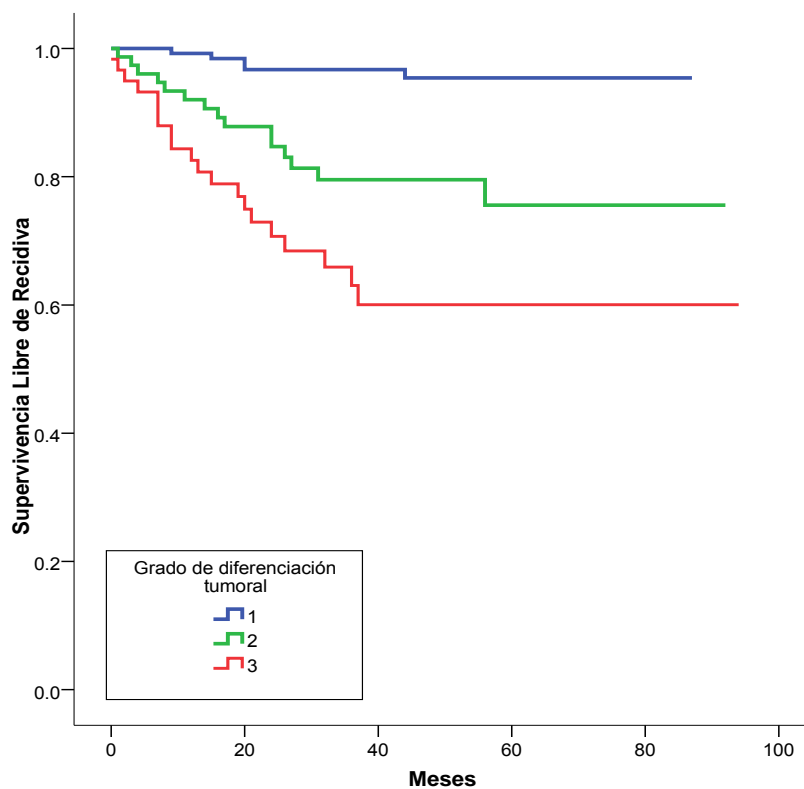


Tabla 39: Supervivencia libre de recidiva en función del grado de diferenciación tumoral.

Grado de diferenciación Tumoral (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
Grado 1	5 (3,7)	135	Referencia
Grado 2	15 (19,2)	78	<0,001
Grado 3	20 (33,3)	60	<0,001* 0,039 [§]

* Respecto a Grado 1

§ Respecto a Grado 2

4.2.2.5. Supervivencia libre de recidiva en función de la realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico.

Si analizamos el número de recidivas tumorales en función de la realización o no de linfadenectomía durante la cirugía se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,233$): el grupo con linfadenectomía se produjeron 26 recidivas en 149 pacientes (17,4%), cifra similar a las obtenidas en el grupo sin estudio ganglionar, 14 de 124 pacientes (11,3%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 82,6% con linfadenectomía y del 88,7% sin linfadenectomía.

Figura 14: Supervivencia libre de recidiva en función de la realización de linfadenectomía.

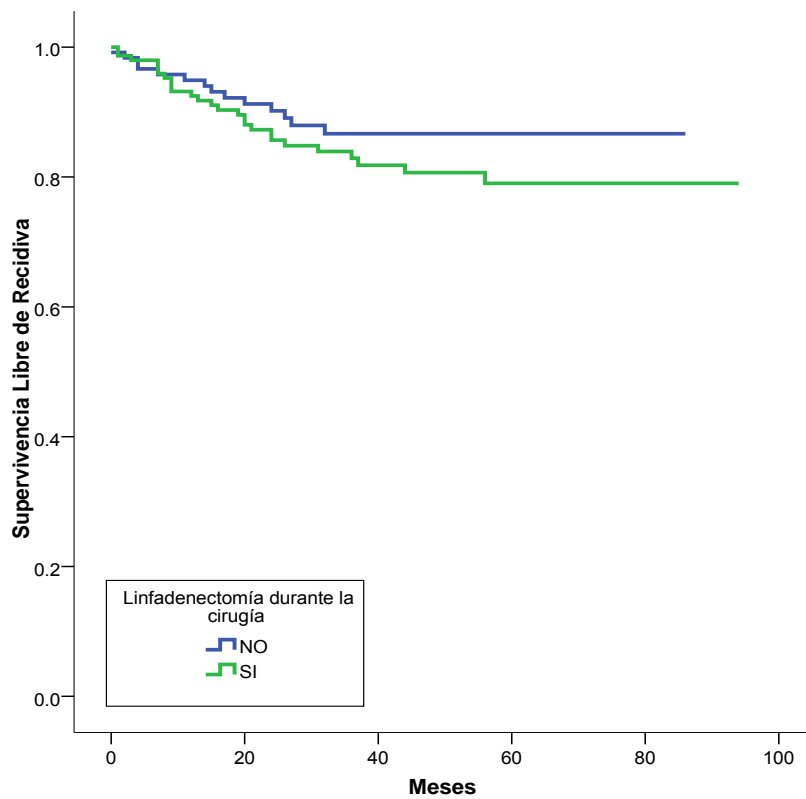


Tabla 40: Supervivencia libre de recidiva en función de la realización de linfadenectomía.

Linfadenectomía (durante la cirugía)	Eventos n (%)	Total	P
Si	26 (17,4)	149	0,233
No	14 (11,3)	124	

4.2.2.6. Supervivencia libre de recidiva en función de la vía de abordaje quirúrgico.

Para el estudio de la supervivencia libre de enfermedad en función de la vía de abordaje se establecen dos posibilidades: laparoscopia versus laparotomía. Los 6 casos con abordaje distinto no se incluyen en el análisis. El número de recidivas tumorales es superior en el grupo con cirugía abierta que en el grupo tratado mediante endoscopia aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa ($p= 0,11$): 23 recidivas de 187 (12,3) vía laparoscópica frente a las 16 recidivas de 80 pacientes (20,%) de la vía abdominal. La supervivencia libre de enfermedad fue del 87,7% en la vía laparoscópica y del 80% en la vía laparotómica.

Figura 15: *Supervivencia libre de recidiva en función de la vía de abordaje.*

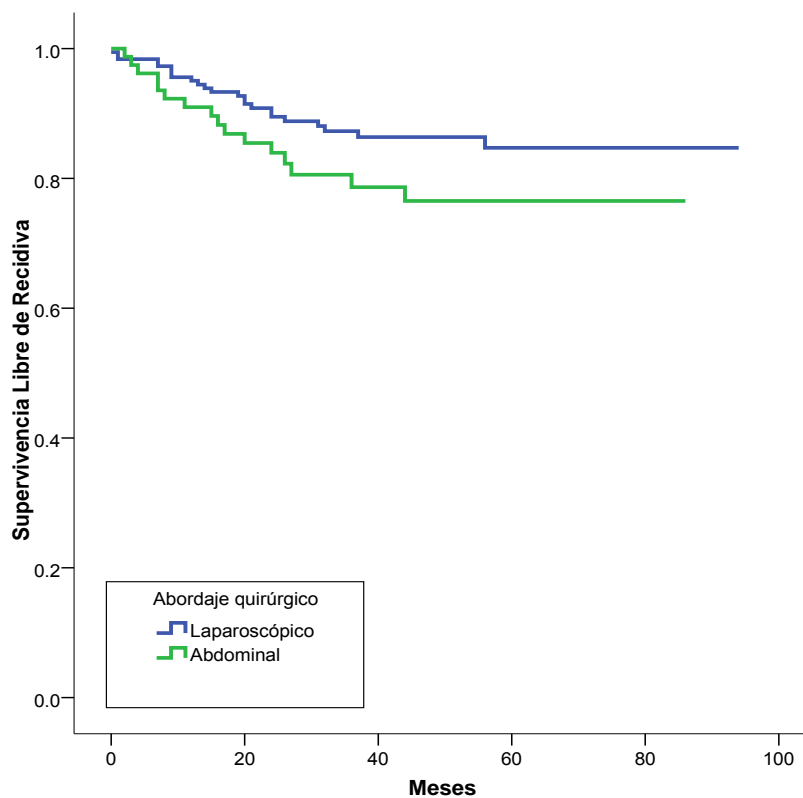


Tabla 41: *Supervivencia libre de recidiva en función de la vía de abordaje.*

Vía de abordaje quirúrgico	Eventos n (%)	Total	P
Histerectomía vía laparoscopia	23 (12,3)	187	0.11
Histerectomía vía abdominal	16 (20,0)	80	
Otras (no representadas)	---	6	

4.2.2.7. Supervivencia libre de recidiva con tratamiento quirúrgico insuficiente.

El tratamiento complementario de estas pacientes se estableció considerando el hecho de que no se consiguió realizar el máximo esfuerzo quirúrgico. Los motivos por los que a estas pacientes no se les realizó el protocolo quirúrgico completo se muestra en la tabla 42.

En 21 pacientes de las 276 incluidas en el estudio (7,6%) se realizó un tratamiento quirúrgico insuficiente. En este grupo se produjeron porcentualmente mayor número de recaídas, 6 (18,6%), frente a las 34 de las 252 pacientes (13,5%) con tratamiento quirúrgico adecuado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$). La supervivencia libre de enfermedad fue del 81,4% en las pacientes con tratamiento insuficiente y del 86,5% con tratamiento quirúrgico completo.

Figura 16: Supervivencia libre de recidiva con tratamiento quirúrgico insuficiente.

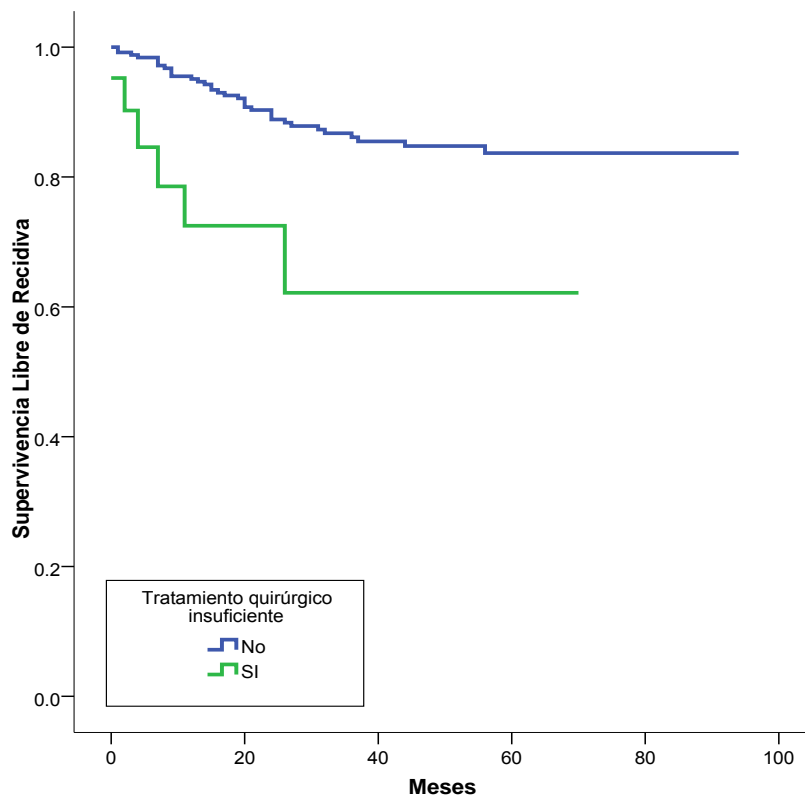


Tabla 42: Supervivencia libre de recidiva con tratamiento quirúrgico insuficiente.

Tratamiento quirúrgico insuficiente	Eventos n (%)	Total	P
Si	6 (18,6)	21	0,002
No	34 (13,5)	252	

4.2.2.8. Supervivencia libre de recidiva en función de la existencia de residuo tumoral tras cirugía.

Se estableció que tras la cirugía se dejaba residuo tumoral si se comprobaba la existencia de implantes tumorales ≥ 1 cm.

Entre las 272 pacientes incluidas en el estudio de la supervivencia libre de enfermedad se detectaron 5 (1,8%) pacientes con residuo tumoral tras cirugía. Estas pacientes sufrieron una mayor tasa de recidivas, 3 de 5 pacientes (60%), que en las pacientes con protocolos quirúrgicos completos, 37 de 268 pacientes (13,8%). No se pudo analizar el grado de asociación estadística por el bajo número de pacientes con residuo tumoral constatado.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 40% entre las pacientes con residuo tumoral y del 86,2% en las que no existía.

Figura 17: *Supervivencia libre de recidiva con residuo tumoral.*

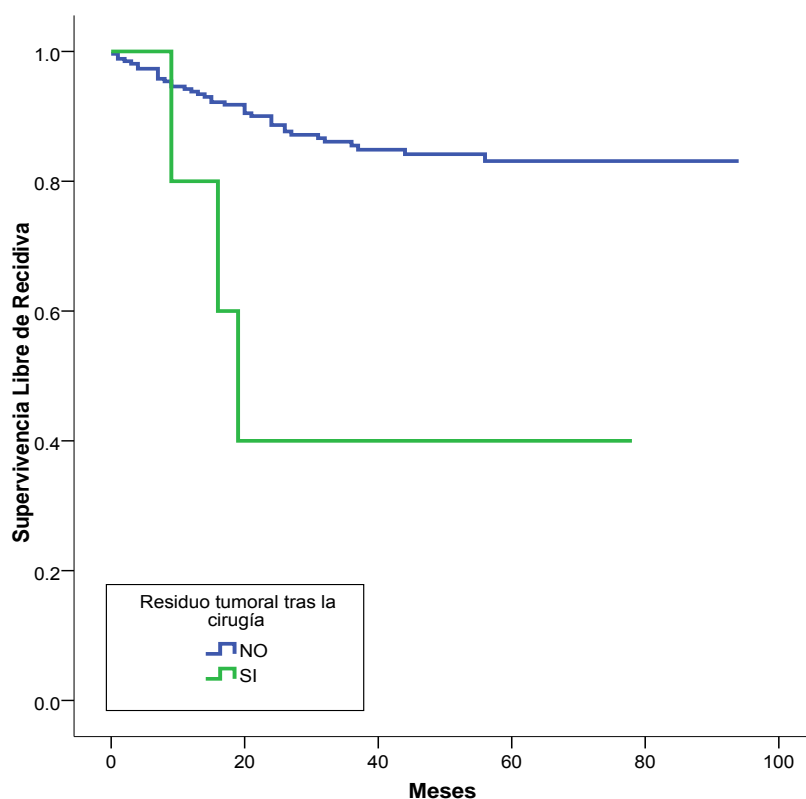


Tabla 43: *Supervivencia libre de recidiva con residuo tumoral.*

Residuo tumoral	Eventos n (%)	Total	P
Si	3 (60)	5	----
No	37 (13,8)	268	

4.2.2.9. Supervivencia libre de recidiva en función del estado ganglionar.

Para el estudio de la recaída de la enfermedad en función del estado ganglionar se establecieron tres grupos: las pacientes con ganglios negativos, las pacientes algún ganglio positivo (pélvico o paraórtico) y las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía.

Se comprueba que el número de recidivas aumenta sensiblemente y de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en aquellas pacientes en las que los ganglios resultan positivos, 7 recidivas de 12 pacientes (58,3%), frente a las pacientes con ganglios negativos, 19 de 137 pacientes (19,9%) y de las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía, 14 de 124 (11,3%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 88,7% en las pacientes sin linfadenectomía, del 80,1% en las pacientes con linfadenectomía y ganglios negativos y del 41,7% en las pacientes con ganglios positivos.

Figura 18: Supervivencia libre de recidiva en función del estado ganglionar.

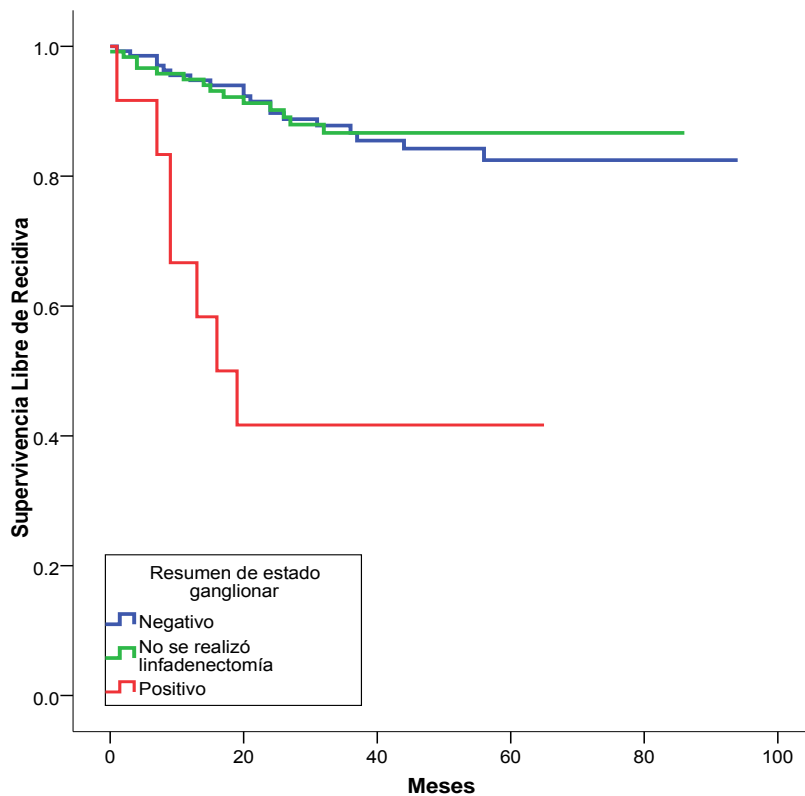


Tabla 44: Supervivencia libre de recidiva en función del estado ganglionar.

Estado ganglionar	Eventos n (%)	Total	P
Negativo	19 (19,9)	137	Referencia
No se realizó linfadenectomía	14 (11,3)	124	0,701
Positivo	7 (58,3)	12	<0,001*

* Respecto a los dos grupos anteriores (negativo y no se realizó linfadenectomía)

4.2.2.10. Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración linfovascular.

En el estudio de la recidiva en función de la infiltración linfovascular se establecieron cuatro grupos: negativa, focal, franca y desconocido.

La infiltración del espacio linfovascular fue descrita por parte del servicio de anatomía patológica de nuestro hospital en 60 de las muestras. En las 213 muestras restantes no se comentaba este dato por lo que podría ser que fuera negativa o que no fue analizada.

El número de recidivas desde el punto de vista porcentual es muy superior en aquellos tumores que presentaban infiltración franca del espacio linfovascular, 14 recidivas de 24 pacientes (58.3%), frente al resto: 1 recidiva de 9 (11,1%) pacientes con infiltración focal, 3 de 27 (11,1%) pacientes con infiltración negativa y 22 de 213 (10,3%) en el grupo en el que era desconocido este dato. Esta diferencia del grupo con infiltración franca frente al resto es estadísticamente significativa en todos los casos: franca frente a focal ($p= 0,03$), franca frente a negativa ($p= 0,001$) y franca a desconocida ($p< 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad fue del 41,7% si era franca, del 88,9% si era focal o negativa y del 89,7% si era desconocida.

Figura 19: Supervivencia libre de recidiva en función de la invasión del espacio linfovascular.

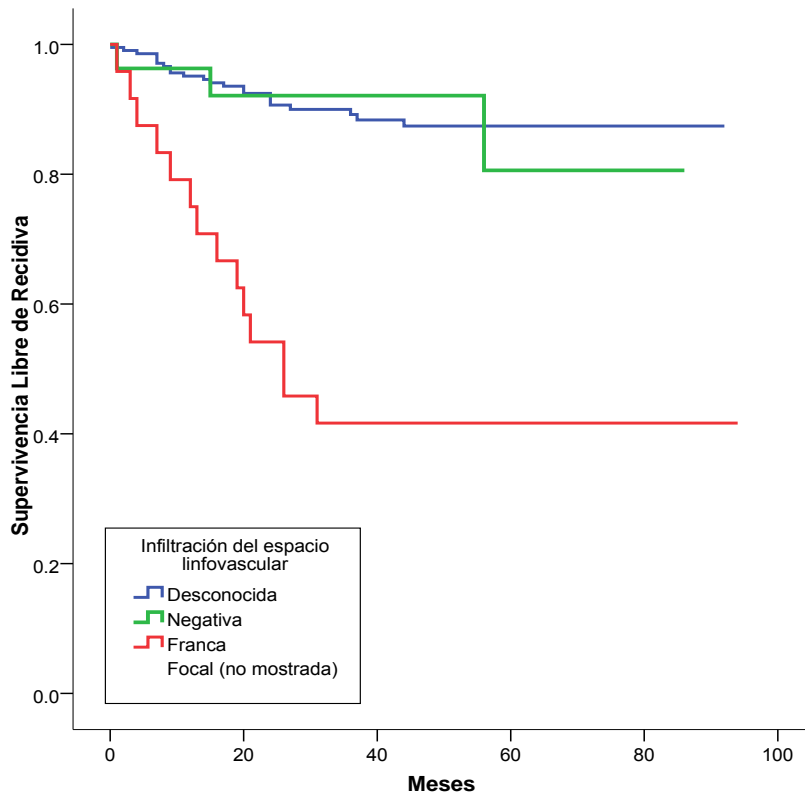


Tabla 45: Supervivencia libre de recidiva en función de la invasión del espacio linfovascular.

Infiltración del espacio linfovascular	Eventos n (%)	Total	P
Franca	14 (58,3)	24	Referencia*
Desconocido	22 (10,3)	213	<0,001
Negativa	3 (11,1)	27	0,001
Focal	1 (11,1)	9	0,03

* Todas las comparaciones son con el grupo infiltración Franca

4.2.2.11. Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento quimioterápico.

Se realizó tratamiento quimioterápico en 9 pacientes del estudio, todos con estadios III o IV, pero para el estudio de la supervivencia libre de enfermedad se excluyó una paciente que nunca curó. Estas pacientes recidivaron en un 50% de los casos, 4 recidivas, frente a las 36 recidivas entre las 265 pacientes sin quimioterapia (13.6%). No se pudo analizar el grado de asociación estadística por el bajo número de pacientes con tratamiento quimioterápico.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 50% en las pacientes con tratamiento quimioterápico y del 86,4% en el resto.

Figura 20: *Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento quimioterápico.*

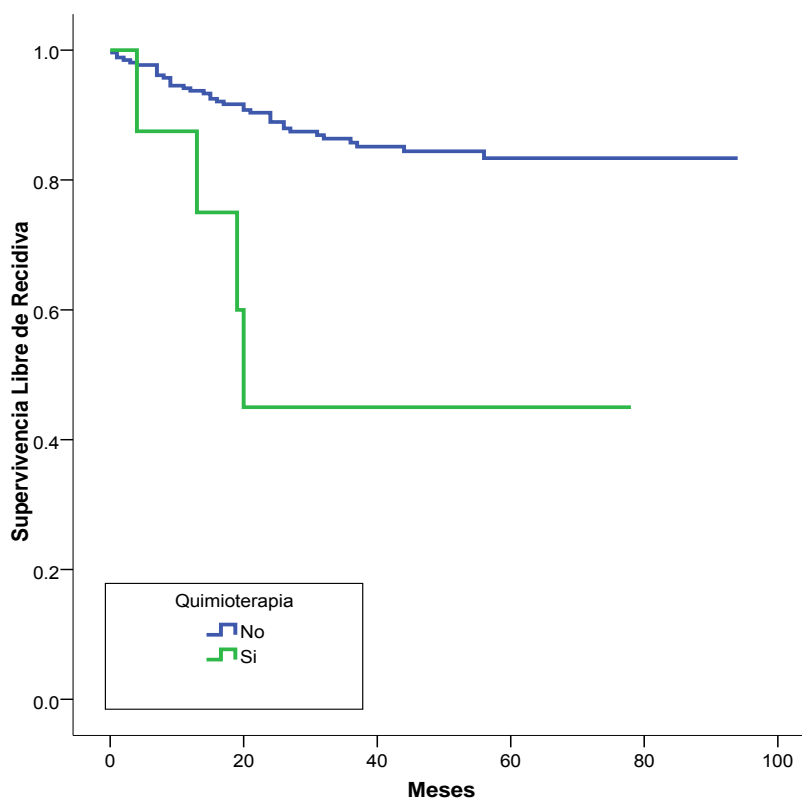


Tabla 46: *Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento quimioterápico.*

Quimioterapia	Eventos n (%)	Total	P
Si	4 (50)	8	----
No	36 (13,6)	265	

4.2.2.12. Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento radioterápico.

Se aplicó tratamiento radioterápico complementario en 133 pacientes (48,7%) del total.

En nuestro estudio 47 pacientes fueron sometidas a radioterapia endocavitaria mostrando 4 recidivas (8,5%), 83 pacientes radioterapia combinada (externa + endocavitaria) mostrando 25 recidivas (30,1%) y en 3 pacientes sólo se administró radioterapia externa ya que no se pudo insertar el colpostato. En éstas se dio 1 recidiva tumoral (33,3%). El resto no recibió radioterapia complementario, encontrándose 10 recidivas de 140 pacientes (7,1%). Existió diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con radioterapia endocavitaria ($p= 0,007$) y sin radioterapia ($p=0,001$) frente a la combinada. No se estudió la asociación del grupo con radioterapia externa.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 69,9% en el grupo con radioterapia combinada, del 91,5% en el grupo con tratamiento endocavitario, del 66,7% en el grupo con tratamiento exclusivamente externo y del 92,9% en el grupo sin tratamiento radioterápico.

Figura 21: Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento radioterápico.

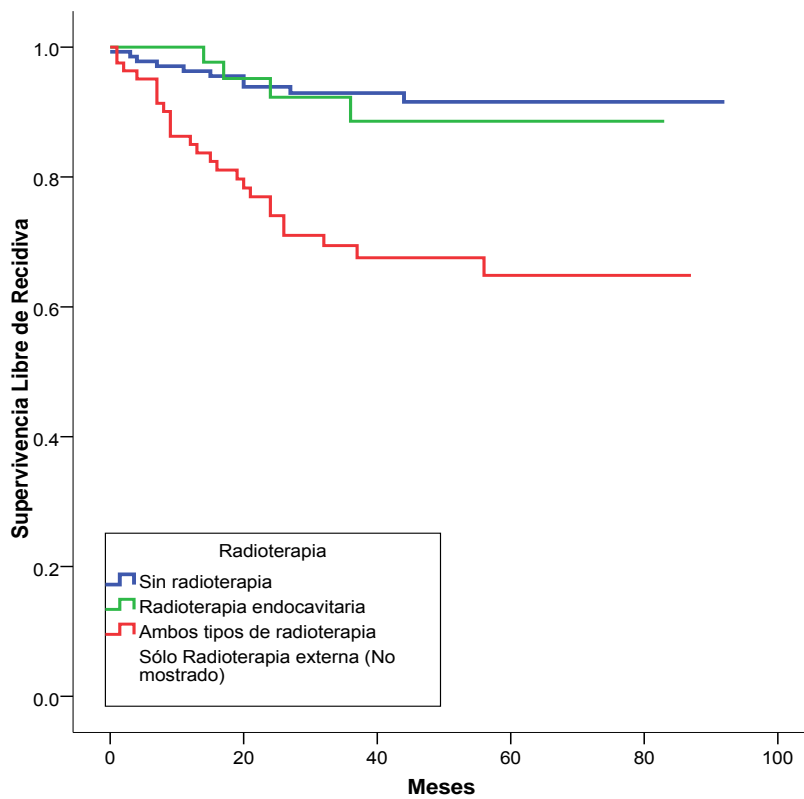


Tabla 47: Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento radioterápico.

Radioterapia	Eventos n (%)	Total	P
Externa + Endocavitaria	25 (30,1)	83	Referencia
Endocavitaria	4 (8,5)	47	0,007
Externa	1 (33,3)	3	---
Sin radioterapia	10 (7,1)	140	0,001

* Todas las comparaciones son con el grupo que recibió radioterapia externa y endocavitaria

4.2.2.13. Supervivencia libre de recidiva en función de los grupos de riesgo de recidiva.

Los grupos de riesgo de recidiva tumoral se establecieron según los criterios del estudio de la GOG modificados [195].

En nuestro estudio:

- 145 pacientes pertenecían al grupo de BAJO RIESGO.
- 57 pacientes al de RIESGO INTERMEDIO.
- 71 pacientes al de ALTO RIESGO.

En el grupo de bajo riesgo se produjo 6 recidivas (4,1%), en el de riesgo intermedio 7 recidivas (12,3%) y en el de alto riesgo 27 (38%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el grupo de alto riesgo y los otros dos: bajo riesgo ($p < 0,001$) y riesgo intermedio ($p < 0,001$).

La supervivencia libre de enfermedad fue del 95,9% en el grupo de bajo riesgo, del 87,7% en el grupo de riesgo intermedio y del 62% en el grupo de alto riesgo

Figura 22: *Supervivencia libre de recidiva en función de los grupos de riesgo.*

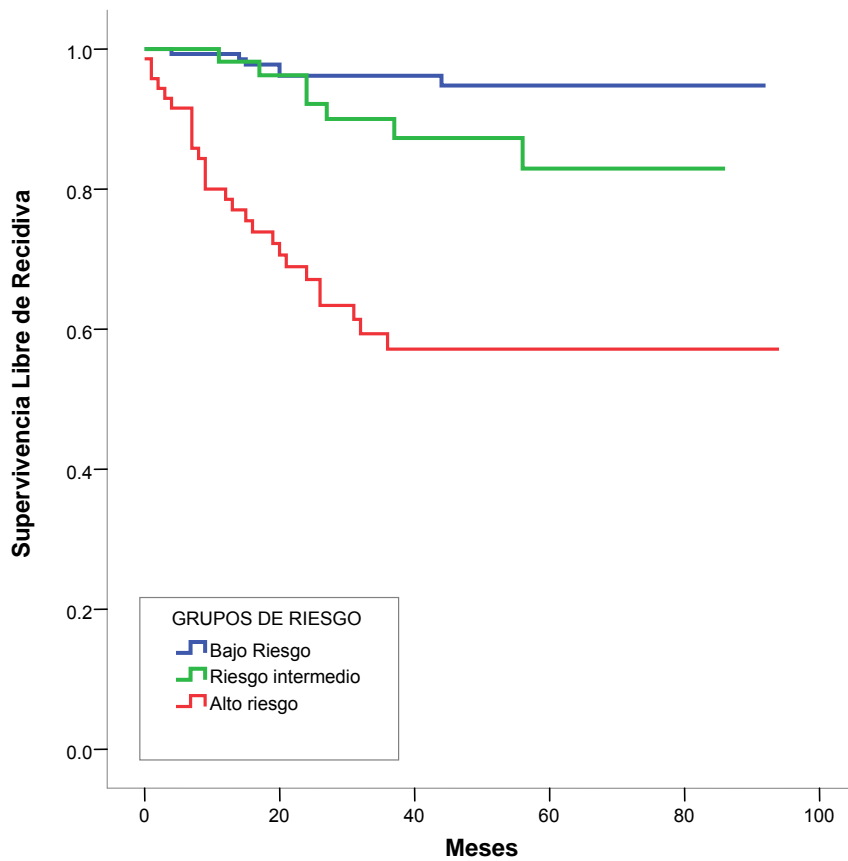


Tabla 48: *Supervivencia libre de recidiva en función de los grupos de riesgo.*

Grupos de riesgo	Eventos n (%)	Total	P
Bajo Riesgo	6 (4,1)	145	<0,001*
Riesgo Intermedio	7 (12,3)	57	<0,001* 0,051&
Alto Riesgo	27 (38)	71	Referencia*

* Comparación con el grupo de Alto Riesgo.
 & Comparación con el grupo de Bajo Riesgo.

4.2.2.14. Supervivencia libre de recidiva en función de la edad.

Para el estudio de la recidiva tumoral en función de la edad se establecieron tres grupos de edad: menores de 50 años, de 50 a 70 años y pacientes con más de 70 años.

La recidiva tumoral aumenta con la edad: en el grupo con edad menor a 50 años se diagnosticaron 1 recidiva en 22 pacientes (4,5%), en el grupo entre 50 y 70 años, 25 recidivas de 176 (14%), y en el grupo de más de 70 años, 14 recidivas en 75 pacientes (18,7%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, en cambio, como se expone posteriormente, cuando se trata la variable edad de manera continua y no categórica, si existen diferencias estadísticamente significativas.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 95,5% en el grupo de edad menor de 50 años, del 86% en el grupo de edad de 50 a 70 años, y del 81,3% en el grupo con edad superior a 70 años.

Figura 23: *Supervivencia libre de recidiva en función de la edad.*

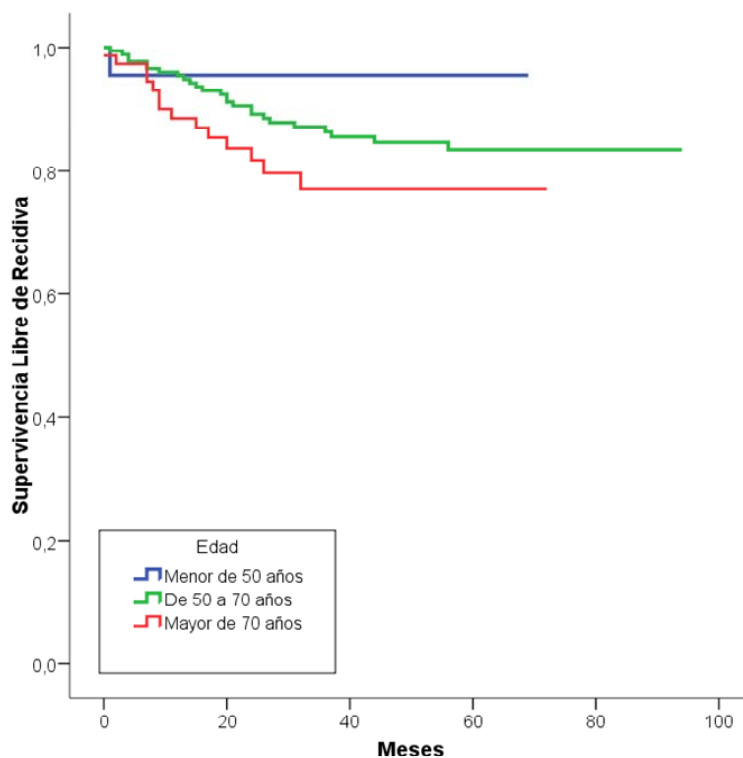


Tabla 49: *Supervivencia libre de recidiva en función de la edad.*

Edad	Eventos n (%)	Total
< 50 años	1 (4,5)	22
50 -70 años	25 (14)	176
> 70 años	14 (18,7)	75

4.2.2.15. Supervivencia libre de recidiva en función de otros factores.

Se analizaron distintas variables como posibles factores determinantes de supervivencia libre de enfermedad en el carcinoma de endometrio. En ninguno de los casos se encontraron relaciones estadísticamente significativas.

Tabla 50: *Antecedente familiar de cáncer hormonodependiente.*

Antecedentes familiares cáncer hormonodependiente	Eventos n (%)	Total	P
Si	8 (12,9)	62	0,619
No	32 (14,2)	211	

Tabla 51: *Antecedente personal de cáncer no ginecológico.*

Antecedentes personales cáncer NO ginecológico	Eventos n (%)	Total	P
Si	2 (11,1)	18	0,715
No	38 (14,9)	255	

Tabla 52: Antecedente personal de cáncer ginecológico.

Antecedentes personales cáncer ginecológico	Eventos n (%)	Total	P
Si	3 (11,1)	29	0,626
No	36 (14,9)	234	

Tabla 53: Antecedente de toma de tamoxifeno.

Antecedentes Tamoxifeno	Eventos n (%)	Total	P
Si	2 (8,0)	25	0,476
No	36 (15,3)	236	

Tabla 54: Antecedente de toma de anticonceptivos orales.

Antecedentes Anticonceptivos orales	Eventos n (%)	Total	P
Si	1 (50%)	2	---
No	37	257	

Tabla 55: Antecedente de toma de terapia hormonal sustitutiva.

Antecedentes Terapia hormonal sustitutiva	Eventos n (%)	Total	P
Si	2 (33,3)	6	---
No	36 (14,2)	253	

Tabla 56: Antecedente de dos o más partos.

Multiparidad	Eventos n (%)	Total	P
Si	30 (15,6)	192	0,641
No	9 (13%)	69	

Tabla 57: Antecedente de obesidad.

Obesidad (IMC \geq 30)	Eventos n (%)	Total	P
Si	18 (14,5)	124	0,930
No	17 (14,6)	118	

4.3. Análisis de la mortalidad

Mortalidad n=44 (15.9%)

Tiempo de seguimiento para el análisis de mortalidad:

Mediana de seguimiento: 40,5 meses (total de 11509 meses)

Mediana de seguimiento de las censuras = 45

Mediana de seguimiento estimada por el método de Kaplan-Meier inverso = 46 meses IC 95% [43,0 - 49,0]

Tabla 58: *Distribución temporal de las muertes.*

Años	n	%	% acumulado
1 año	14	31,8	31,81
2 años	12	27,3	59,1
3 años	12	27,3	86,4
4 años	3	6,8	93,2
5 o + años	3	6,8	100
Total	44		

En la tabla 58 se muestra la distribución de las muertes a los largo de los años de seguimiento tras el tratamiento primario. El 31,8% de las pacientes mueren en el primer año tras el tratamiento primario. El 86,4% de las pacientes mueren durante los tres primeros años.

Tabla 59: *Características de las pacientes con muerte por carcinoma de endometrio.*

Edad	Histología	Infiltración miometrial	FIGO	Grado dif tum	Realización Linfa	Estado ganglionar	Abordaje quirúrgico	Afect linfovasc	Residuo Tumoral	Qm	Rt
67	Muleriano mixto maligno	< 50 %	IIIA	3	SI	Positivos	Laparoscópico	-	No	No	Si
62	Endometrioide	< 50 %	IIIA	2	SI	Positivos	Laparotómico	Franca	No	No	No
70	Endometrioide	< 50 %	IB	1	NO	Positivos	Laparotómico	-	No	No	No
62	Serosopapilar	No	IIIC	3	SI	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	Si	Si
58	Serosopapilar	> 50%	IIIC	3	SI	Negativos	Laparotómico	Franca	No	No	Si
75	Endometrioide	< 50 %	IIIC	3	SI	No realizada	Laparoscópico	Negativa	Si	No	Si
72	Carcinosarcoma	< 50 %	IIB	3	SI	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	Si
86	Endometrioide	> 50%	IIIA	2	SI	Positivos	Laparotómico	-	No	No	Si
86	Endometrioide	> 50%	IC	2	NO	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	No
76	Endometrioide	> 50%	IC	3	NO	No realizada	Laparotómico	-	No	No	Si
40	Indiferenciado	> 50%	IIIA	3	SI	Negativos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
66	Endometrioide	> 50%	IC	2	NO	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	Si
73	Endometrioide	< 50 %	IB	1	NO	No realizada	Vaginal	-	No	No	No
69	Endometrioide	> 50%	IIIA	2	SI	No realizada	Laparoscópico	Negativa	No	No	Si
68	Cels claras	> 50%	IIB	3	NO	No realizada	Laparotómico	Franca	No	No	Si
67	Endometrioide	No	IA	3	NO	No realizada	Laparotómico	-	No	Si	No
69	Indiferenciado	Serosa	IIIA	3	NO	Positivos	Laparotómico	Franca	No	No	Si
70	Endometrioide	> 50%	IV	2	NO	No realizada	Laparoscópico	-	No	Si	No

82	Endometrioide	< 50 %	IB	3	NO	Positivos	Vaginal	-	No	No	No
59	Endometrioide	> 50%	IIIC	3	SI	No realizada	Laparoscópico	Franca	Si	Si	Si
83	Endometrioide	> 50%	IIB	2	NO	Negativos	Laparotómico	-	No	No	No
67	Endometrioide	> 50%	IIIC	2	SI	No realizada	Laparotómico	Franca	Si	No	Si
73	Endometrioide	< 50 %	IB	2	NO	Positivos	Laparoscópico	-	No	No	Si
76	Cels claras	> 50%	IIB	3	SI	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
79	Endometrioide	< 50 %	IB	2	NO	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
62	Serosopapilar	> 50%	IIIC	1	SI	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
67	Serosopapilar	> 50%	IIIA	3	SI	No realizada	Laparotómico	Franca	No	Si	Si
54	Endometrioide	> 50%	IC	3	SI	No realizada	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
72	Endometrioide	< 50 %	IIA	3	SI	No realizada	Laparoscópico	Focal	No	No	Si
70	Endometrioide	> 50%	IC	2	NO	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
79	Endometrioide	< 50 %	IB	3	NO	No realizada	Laparotómico	-	No	No	No
81	Serosopapilar	> 50%	IC	3	NO	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	No
82	Serosopapilar	< 50%	IIB	3	NO	No realizada	Laparoscópico	-	No	No	No
56	Endometrioide	< 50 %	IB	2	NO	Negativos	Laparoscópico	-	No	No	Si
76	Endometrioide	< 50%	IB	3	NO	Negativos	Laparoscópico	Focal	No	No	Si
81	Endometrioide	> 50%	IC	2	NO	Positivos	Laparotómico	-	No	No	No
64	Endometrioide	> 50%	IC	2	SI	Positivos	Laparoscópico	Franca	No	No	Si
47	Serosopapilar	< 50 %	IB	3	SI	Positivos	Laparotómico	Focal	No	No	Si
77	Serosopapilar	> 50%	IIIC	3	SI	Positivos	Laparoscópico	Franca	Si	No	Si
71	Endometrioide	< 50 %	IB	3	NO	Negativos	Laparotómico	-	No	No	Si
72	Endometrioide	> 50%	IC	1	SI	Positivos	Laparoscópico	-	No	No	Si
75	Endometrioide	> 50%	IC	3	SI	Positivos	Laparoscópico	-	No	No	Si
62	Endometrioide	< 50 %	IB	1	NO	Positivos	Laparotómico	-	No	No	No
68	Endometrioide	> 50%	IC	1	SI	Positivos	Laparoscópico	Focal	No	No	Si
Total 44											

Las características epidemiológicas de las pacientes con muerte por carcinoma de endometrio en nuestra población se muestran en la tabla 59 y son las siguientes:

La edad media en las pacientes con muerte por carcinoma de endometrio en nuestra población fue de 69,8 años (DE= 9,77; rango 40 – 86).

La histología más frecuente fue la de endometrioide con 30 pacientes (68,2%), serosopapilar en 8 pacientes (18,2%), Células claras en 2 pacientes (4,5%), indiferenciado 2 (4,5%), carcinosacoma 1 (2,3%) y mulleriano mixto maligno en 1 paciente (2,3%).

En 24 pacientes (54,5%) encontramos infiltración en más del 50% del miometrio, en 17 pacientes (38,6%) menos del 50% y en 2 pacientes (4,5%) no existía infiltración miometrial. En una paciente (2,3%) existía afectación de la serosa.

Los estadios tumorales mostraron la siguiente distribución: IA en 1 paciente (2,3%), IB en 11 (25,0%), IC en 11 (25,0%), IIA en 1 paciente (2,3%), IIB en 5 (11,4%), IIIA en 7 pacientes (15,9%), IIIC en 7 (15,9%) y IV en 1 pacientes (2,3%).

En 6 pacientes (13,6%) el tumor presentaba grado de diferenciación tumoral 1, en 14 pacientes (31,8%) grado 2 y en 24 (54,5%) grado 3.

Se realizó linfadenectomía en 22 pacientes (50%).

El abordaje quirúrgico fue laparoscópico en 25 pacientes (56,8%), laparotómico en 17 (38,6%) y vaginal en 2 pacientes (4,5%).

En 12 pacientes (27,3%) se encontraron ganglios positivos, en 12 negativos (27,3%) y en 20 pacientes no se había realizado.

La afectación del espacio linfovascular fue franca en 12 pacientes (27,3%), focal en 4 paciente (9,1%), negativa en 2 pacientes (4,5%) y desconocida en 26 pacientes (59,1%).

Existió residuo tumoral tras la cirugía en 5 pacientes (11,4%).

En 5 pacientes (11,4%) se realizó tratamiento adyuvante con quimioterapia y en 30 pacientes (68,2%) radioterapia.

4.3.1. Supervivencia global.

El análisis de la supervivencia global se realizó con 275 pacientes.

Figura 24: *Supervivencia global (Kaplan-Meier).*

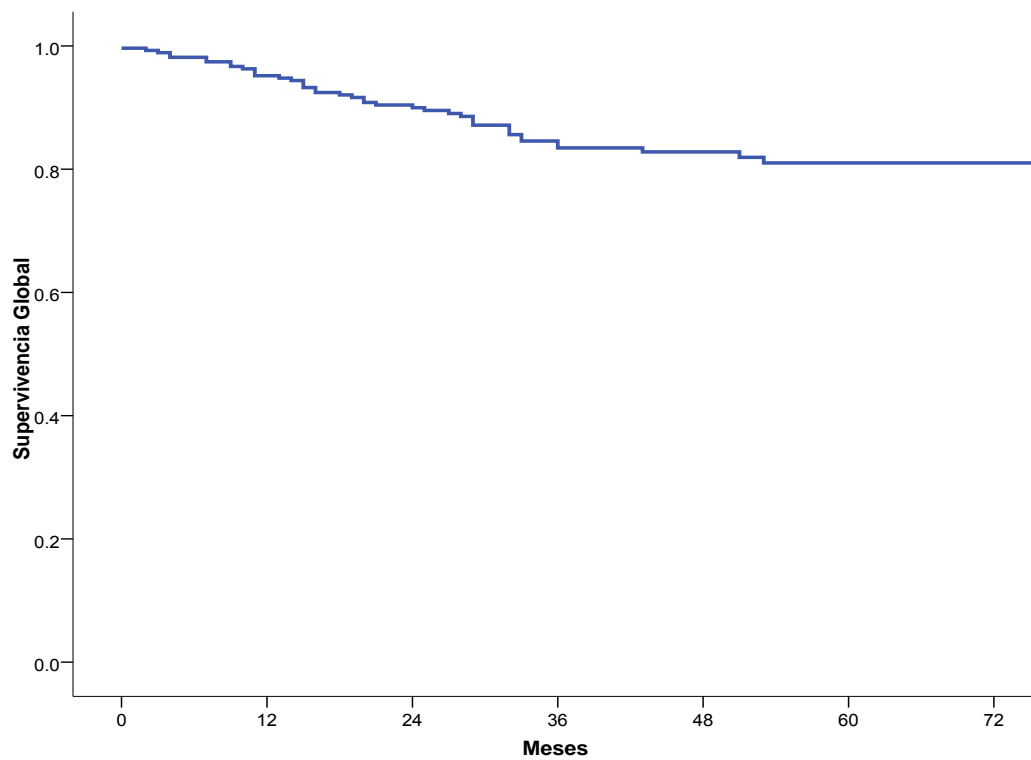


Tabla 60: *Número de pacientes en función del tiempo de seguimiento.*

Tiempo	0	12	24	36	48	60	72
n	276	252	206	152	109	71	34

Tabla 61: *Supervivencia global (Kaplan-Meier).*

Tiempo (años)	Supervivencia (%)
1	95.2
2	90
3	84.6
4	82.8
5	81
6	81
7	72

La supervivencia global en función del tiempo se muestra en la tabla 61, siendo del 95,2% el primer año, del 90% el segundo, del 84,6% el tercero, del 82,8% el cuarto, del 81% el quinto años de seguimiento, del 81% el sexto año y del 72% el séptimo año de seguimiento.

En la tabla 60 se muestra el número de pacientes en riesgo que se mantienen durante el seguimiento siendo de 252 pacientes el primer año y de 34 pacientes pasados 72 meses de seguimiento.

4.3.2. Factores asociados a la supervivencia global.

Los factores estudiados con posible asociación a la mortalidad del carcinoma de endometrio fueron:

- Tipo anatomopatológico del cáncer.
- Infiltración miometrial por parte del tumor.
- Estadio tumoral FIGO.
- Grado de diferenciación tumoral.
- Realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico.
- Vía de abordaje quirúrgico: laparotomía versus laparoscopia.
- Tratamiento quirúrgico insuficiente.
- Estado ganglionar.
- Infiltración del espacio perivascular.
- Residuo tumoral tras cirugía.
- Quimioterapia.

- Radioterapia.
- Grupos de riesgo patológico según los criterios de la COG-99.
- Edad.
- Antecedentes familiares con cáncer hormonodependiente.
- Antecedentes personales de cáncer no ginecológico.
- Antecedentes personales de cáncer ginecológico.
- Antecedentes de toma de tamoxifeno.
- Antecedentes de toma de anticonceptivos orales.
- Antecedentes de toma de terapia hormonal sustitutiva.
- Número de partos.
- Obesidad.

4.3.2.1. Supervivencia global en función de la histología del tumor.

La mortalidad en el grupo con adenocarcinoma fue significativamente inferior, 30 muertes de 234 pacientes (12,8%) frente al grupo de pacientes con tumores de peor pronóstico, 14 de 42 pacientes (33,3%) siendo la supervivencia libre de enfermedad fue

del 87,2% en el grupo de adenocarcinoma frente a un 66,7% de los tumores de peor pronóstico con una significación estadística de 0,0001.

Figura 25: Supervivencia global en función de la histología del tumor.

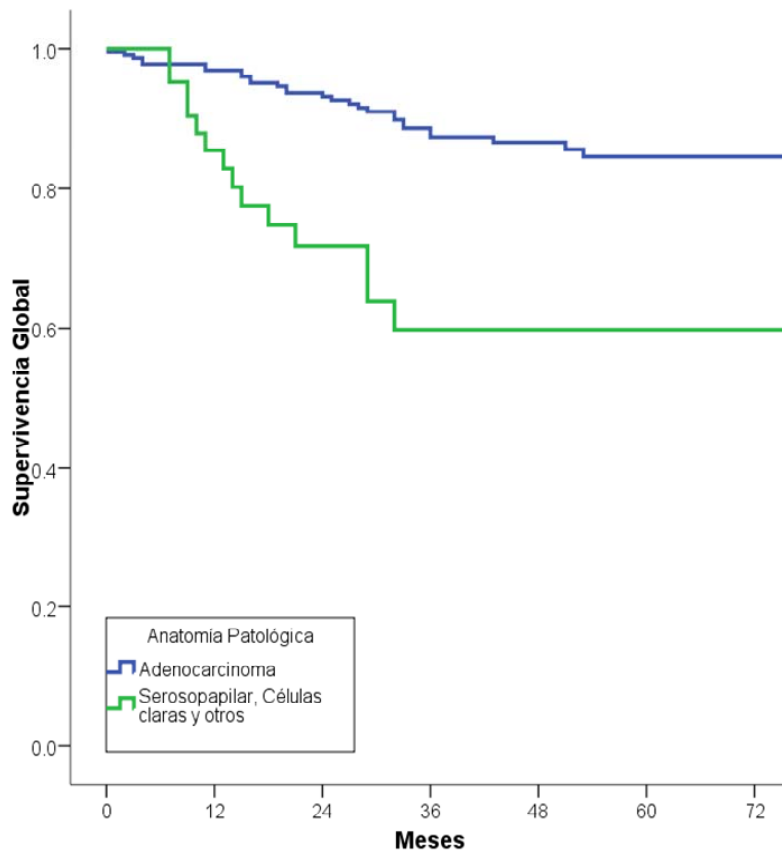


Tabla 62: Supervivencia global en función del tipo anatomo-patológico del tumor.

Anatomía Patológica	Eventos n (%)	Total	P
Adenocarcinoma	30 (12,8)	234	0,0001
Células Claras, Serosopapilar, Indiferenciado.	14 (33,3)	42	

4.3.2.2. Supervivencia global en función de la infiltración miometrial.

La mortalidad en el grupo que infiltra más del 50% del miometrio fue significativamente superior, 25 de 89 pacientes (28,1%) a las de los otros dos grupos, 3 de 79 pacientes (3,8%) en el grupo que no infiltra y 16 de 108 (14,8%) en el grupo que infiltra menos del 50%. La supervivencia global fue del 96,2% en el grupo que no infiltraba, de 85,2% en el grupo con infiltración menor al 50% y de 71,9% en el grupo que infiltraba más del 50% del miometrio. Tomando como referencia el grupo de tumores que no infiltran, existen diferencias estadísticamente significativas con los otros dos grupos, los que infiltran menos de la mitad ($p= 0,026$) y con los que infiltran más de la mitad del miometrio ($p< 0,001$).

Figura 26: *Supervivencia global en función de la infiltración miometrial del tumor.*

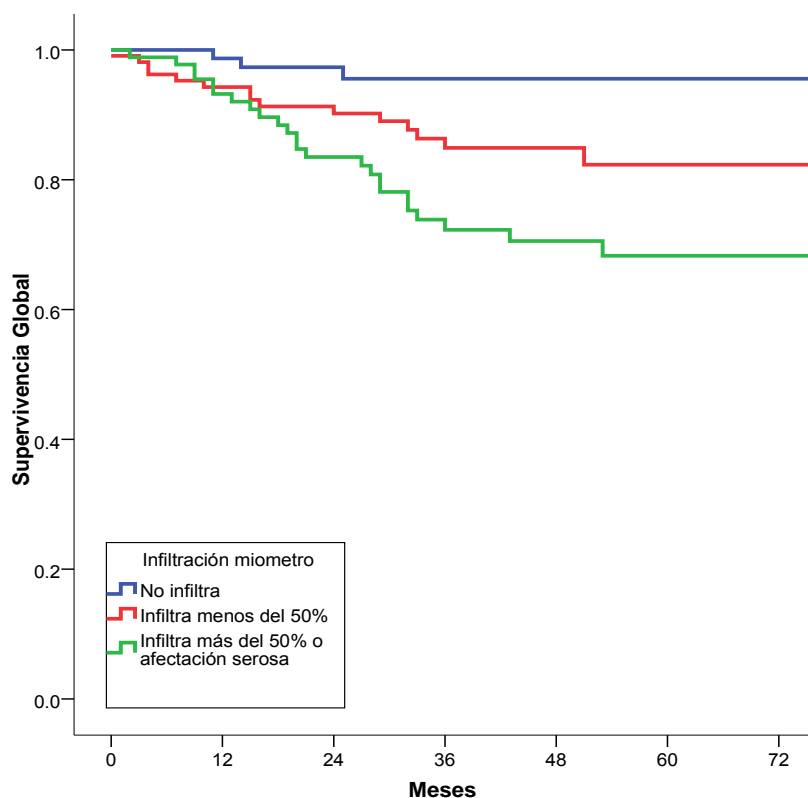


Tabla 63: *Supervivencia global en función de la infiltración miometrial del tumor.*

Infiltración del miometrio (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
No infiltra	3 (3,8)	79	Referencia
Infiltra menos del 50%	16 (14,8)	108	0,026
Infiltra más del 50% o afectación serosa	25 (28,1)	89	<0,001*

* Respecto a los dos grupos anteriores

4.3.2.3. Supervivencia global en función del estadio FIGO.

Al igual que para el análisis de las recidivas, para el estudio de la supervivencia global se realizaron tres análisis diferentes: el primero por estadios, estadio I, estadio II y una agrupación de los estadios III y IV debido al bajo número de pacientes en estos dos grupos de pacientes. En el segundo se comparó estadio local (estadio I) frente a avanzado (estadio II, III y IV). El tercero fue un estudio de subgrupos dentro del estadio I (estadios IA, IB y IC).

a. Estadio FIGO.

Existe un claro aumento de la mortalidad según se incrementa el estadio FIGO del tumor, observándose un mortalidad del 90,2% en el estadio I, 23 de 235 pacientes, del 64,7% en el estadio II, 6 muertos de 17 pacientes, y del 62,5% en los estadios III-IV, 15 de 24 pacientes. La supervivencia global fue del 90,2% en el estadio I, del 64,7% en el estadio II y del 37,5% en los estadios III y IV. Tomando como referencia el grupo en estadio I, existieron diferencias estadísticamente significativas con el estadio II ($p=0,001$), y con el estadio III-IV ($p<0,001$). También existió significación estadística entre los grupos II y III-IV ($p=0,049$).

Figura 27: Supervivencia global en función del estadio FIGO.

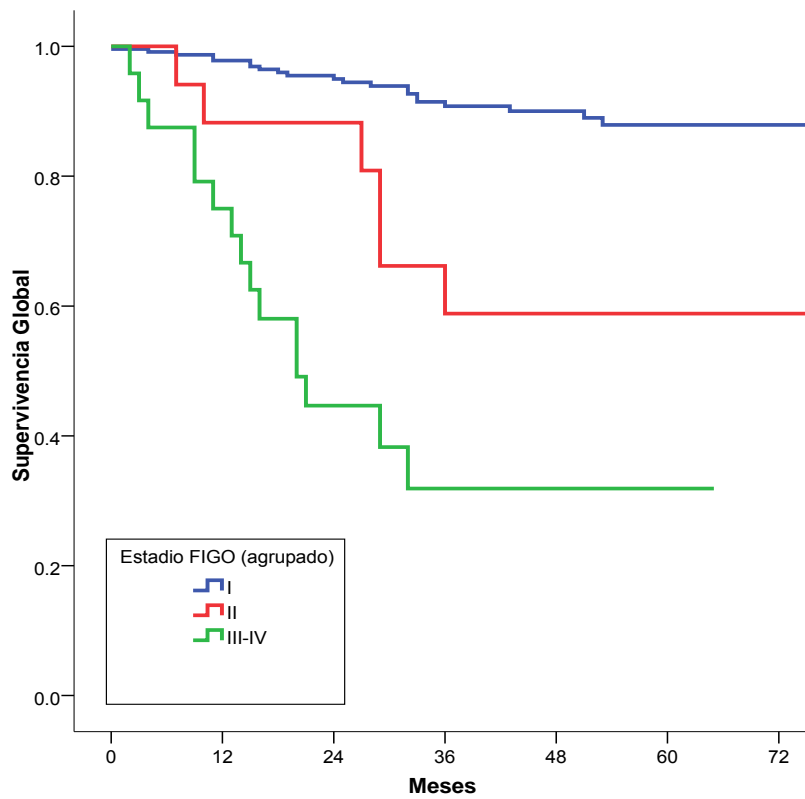


Tabla 64: Supervivencia global en función del estadio FIGO.

Estadio FIGO (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
Estadio I	23 (9,8)	235	Referencia
Estadio II	6 (35,3)	17	0,001
Estadios III y IV	15 (62,5)	24	<0,001* 0,049 [§]

* Respecto a Estadio I

§ Respecto a Estadio II

b. Estadío FIGO (Local vs Avanzado)

De manera paralela también existe un claro aumento de muertes en estadios avanzados, 21 de 41 pacientes (51,2%) frente a estadios locales, 23 de 235 pacientes (9,8%). La supervivencia global fue del 90,2% en el estadio local frente al 48,8% del estadio avanzado siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 28: *Supervivencia global en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).*

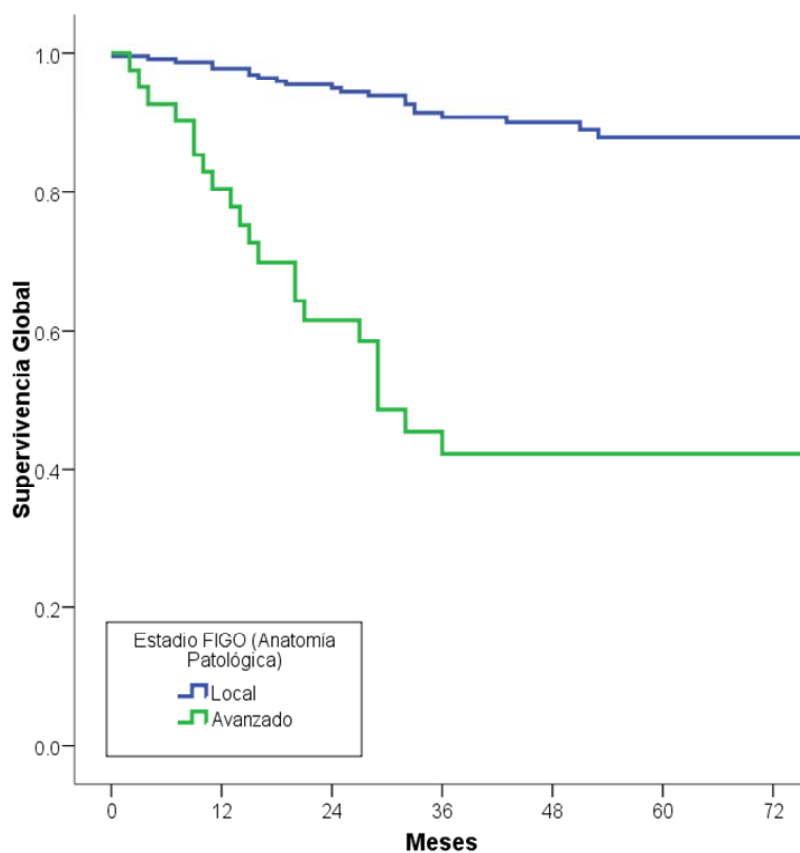


Tabla 65: Supervivencia global en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).

Estadio FIGO	Eventos n (%)	Total	P
LOCAL (Estadio I)	23 (9,8)	235	< 0,001
AVANZADO (Estadio II, III y IV)	21 (51,2)	41	

c. Subgrupos Estadio I FIGO (A, B, C).

Analizando los subgrupos del estadio I se observa un aumento de la mortalidad en el estadio IC, 11 de 64 pacientes (17,2%), frente a los otros dos subgrupos, estadio IA, 2 de 74 pacientes (2,7%) y estadio IB, 10 de 97 pacientes (10,3%). La supervivencia global fue del 97,3% en el estadio IA, del 89,7% en el estadio IB y del 82,8% en el estadio IC. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el estadio IA y IC ($p=0,015$) pero no entre el estadio IB y IC ($p=0,231$) ni entre IA y IB ($p=0,088$).

Figura 29: Supervivencia global en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.

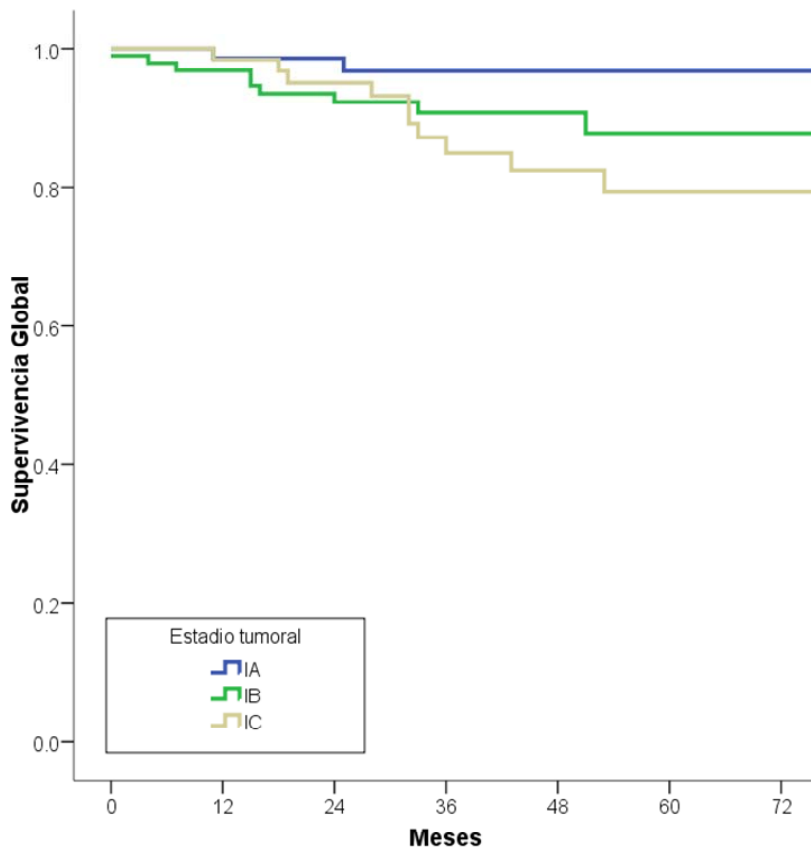


Tabla 66: Supervivencia global en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.

ESTADIO I FIGO	Eventos n (%)	Total	P
IA	2 (2,7)	74	0,015*
IB	10 (10,3)	97	0,231* 0,088&
IC	11 (17,2)	64	Referencia

*Comparaciones con el grupo IC
&Comparación con el grupo IA

4.3.2.4. Supervivencia global en función del grado de diferenciación tumoral.

En cuanto al grado de diferenciación tumoral se observa un incremento progresivo del número de muertes según aumenta el grado: 6 recidivas de 135 pacientes (4,4%) con tumores bien diferenciados, 14 de 78 pacientes (17,9%) con tumores con grado de diferenciación intermedia y 24 recidivas de 63 pacientes (38,1%) con tumores poco diferenciados. La supervivencia global fue del 95,6% con grado de diferenciación tumoral 1, del 82,1% con grado 2 y del 61,9% con grado 3. En todos los casos existía diferencias estadísticamente significativas: entre grado 1 y 2 ($p=0,001$), entre grado 1 y 3 ($p<0,001$) y entre grado 2 y 3 ($p=0,005$).

Figura 30: Supervivencia global en función del grado de diferenciación tumoral.

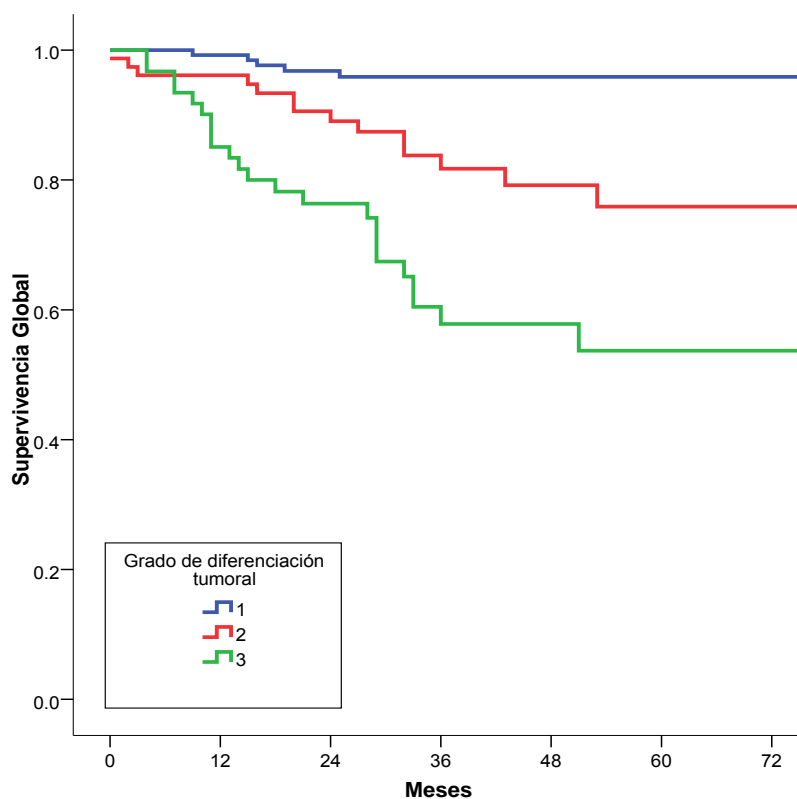


Tabla 67: *Supervivencia global en función del grado de diferenciación tumoral.*

Grado de diferenciación Tumoral (Anatomía patológica)	Eventos n (%)	Total	P
Grado 1	6 (4,4)	135	Referencia
Grado 2	14 (17,9)	78	0,001
Grado 3	24 (38,1)	63	<0,001* 0,005 [§]

* Respecto a Grado 1

§ Respecto a Grado 2

4.3.2.5. **Supervivencia global en función de la realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico.**

La mortalidad no se ve afectada por la realización o no de linfadenectomía durante la cirugía ya que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,340$): el grupo con linfadenectomía se produjeron 22 muertes en 150 pacientes (14,7%), cifra similar a las obtenidas en el grupo sin estudio ganglionar, 22 de 126 pacientes (17,5%). La supervivencia global fue del 85,3% con linfadenectomía y del 82,5% sin linfadenectomía.

Figura 31: Supervivencia global en función de la realización de linfadenectomía.

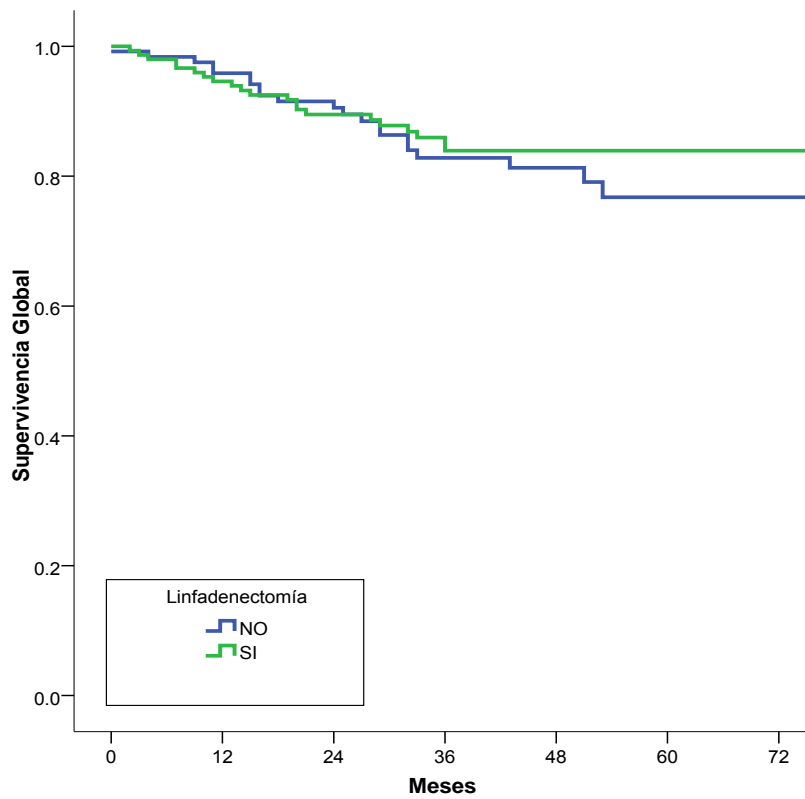


Tabla 68: Supervivencia global en función de la realización de linfadenectomía.

Linfadenectomía (durante la cirugía)	Eventos n (%)	Total	P
Si	22 (14,7)	150	0,340
No	22 (17,5)	126	

4.3.2.6. Supervivencia global en función de la vía de abordaje quirúrgico.

La mortalidad es superior en el grupo con cirugía abierta que en el grupo tratado mediante endoscopia aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,153$): 24 muertes de 188 (12,8%) vía laparoscópica frente a las 16 muertes de 82 pacientes (19,5%) de la vía abdominal. La supervivencia global fue del 87,2% en la vía laparoscópica y del 80,5% en la vía laparotómica. No se analizaron las pacientes con otras vías de abordaje, 6 en total.

Figura 32: Supervivencia global en función de la vía de abordaje.

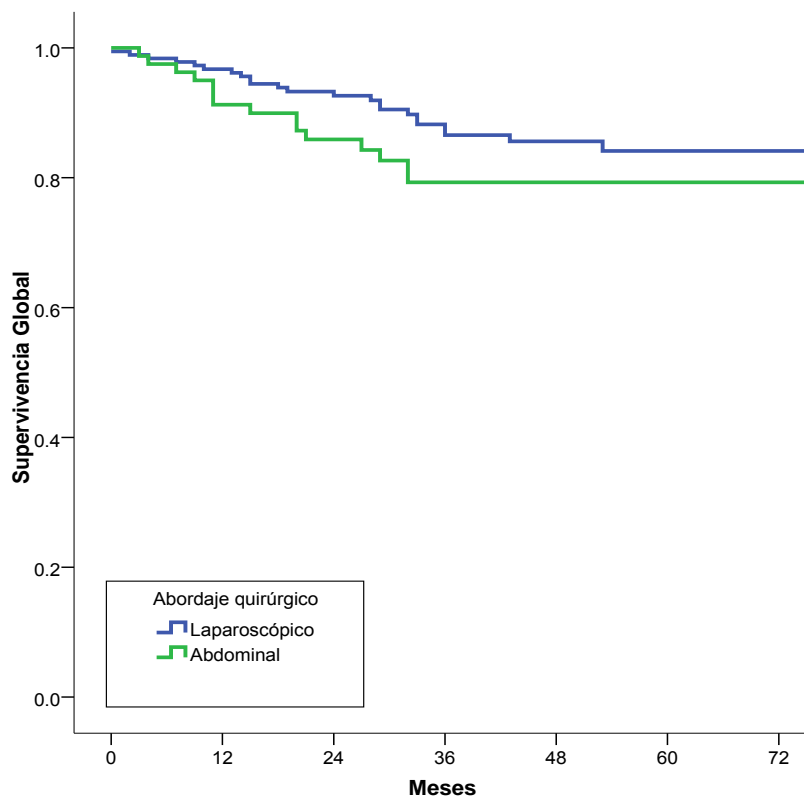


Tabla 69: *Supervivencia global en función de la vía de abordaje.*

Vía de abordaje quirúrgico	Eventos n (%)	Total	P
Histerectomía vía laparoscopia	24 (12,8)	188	0,153
Histerectomía vía abdominal	16 (19,5)	82	
Otras (no representadas)	---	6	

4.3.2.7. Supervivencia global con tratamiento quirúrgico insuficiente.

En 21 pacientes de las 276 incluidas en el estudio (7,6%) se realizó un tratamiento quirúrgico insuficiente. En este grupo se produjo un número de muertes muy superior, 12 de las 21 (57,1%), frente a las 32 de las 253 pacientes (12,6%) con tratamiento quirúrgico adecuado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La supervivencia global fue del 42,9% en las pacientes con tratamiento insuficiente y del 87,4% con tratamiento quirúrgico completo.

Figura 33: Supervivencia global con tratamiento quirúrgico insuficiente.

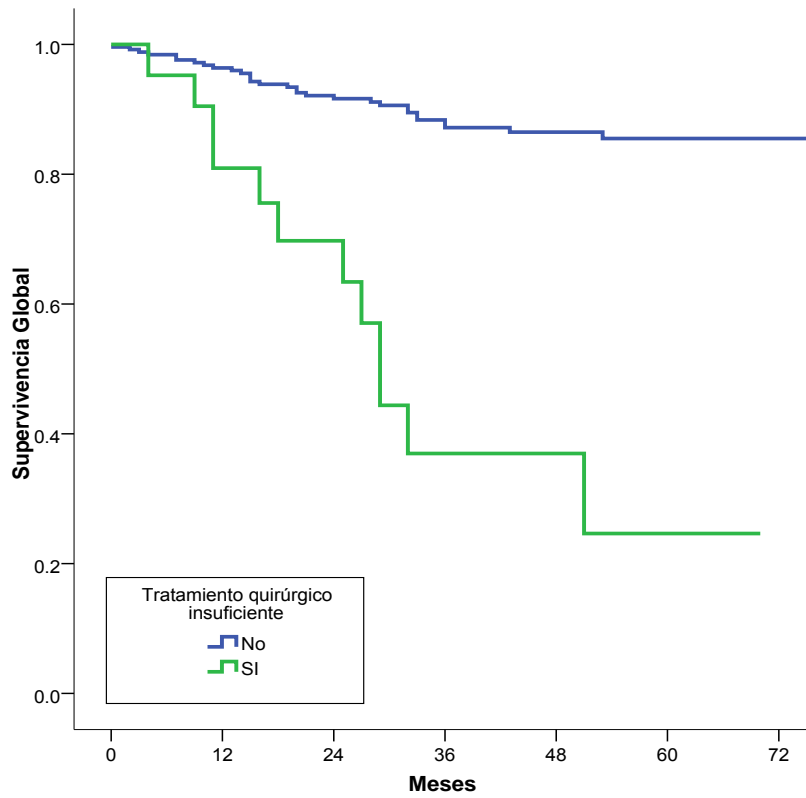


Tabla 70: Supervivencia global con tratamiento quirúrgico insuficiente.

Tratamiento quirúrgico insuficiente	Eventos n (%)	Total	P
Si	12 (52,2)	23	<0,001
No	32 (12,6)	253	

4.3.2.8. Supervivencia global en función de la existencia de residuo tumoral tras cirugía.

Las pacientes con residuo tumoral tras cirugía de más de 1 cm una mayor tasa de mortalidad, 4 de 5 pacientes (80%), que en las pacientes con protocolos quirúrgicos completos, 40 de 270 pacientes (14,8%). No se pudo analizar el grado de asociación estadística por el bajo número de pacientes con residuo tumoral constatado.

La supervivencia global fue del 20% entre las pacientes con residuo tumoral y del 85,2% en las que no existía.

Figura 34: *Supervivencia global con residuo tumoral.*

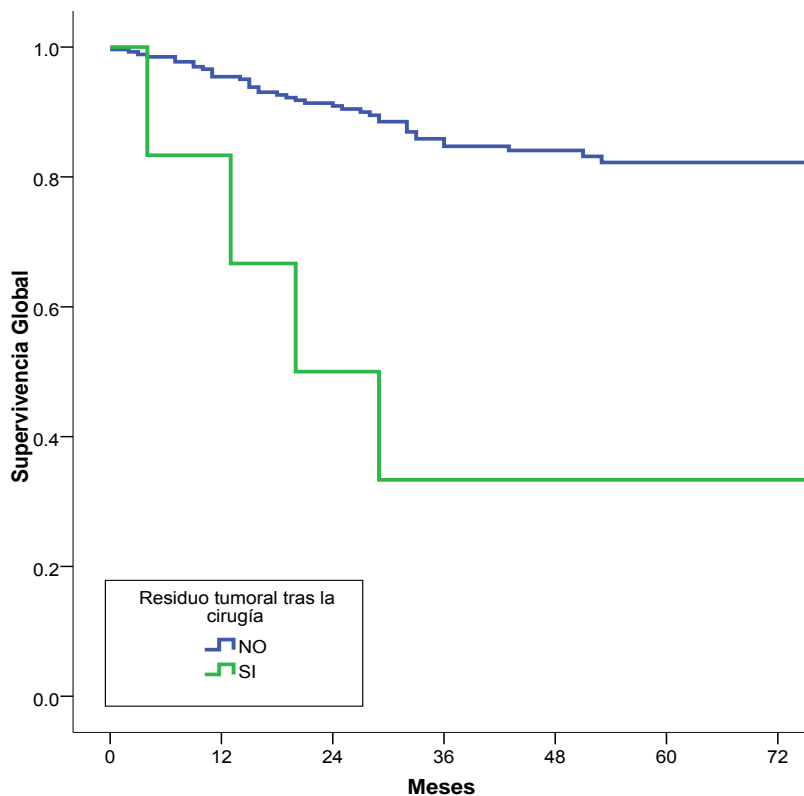


Tabla 71: *Supervivencia global con residuo tumoral.*

Residuo tumoral	Eventos n (%)	Total	P
Si	4 (66,7)	6	----
No	40 (14,8)	270	

4.3.2.9. Supervivencia global en función del estado ganglionar.

Existe un claro aumento de la mortalidad con fuerte significación estadística ($p < 0,001$) en aquellas pacientes en las que los ganglios resultan positivos, 8 muertes de 13 pacientes (61,5%), frente a las pacientes con ganglios negativos, 14 de 137 pacientes (10,2%) y de las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía, 22 de 126 (17,5%). La supervivencia global fue del 82,5% en las pacientes sin linfadenectomía, del 89,8% en las pacientes con linfadenectomía y ganglios negativos y del 38,5% en las pacientes con ganglios positivos.

Figura 35: *Supervivencia global en función del estado ganglionar.*

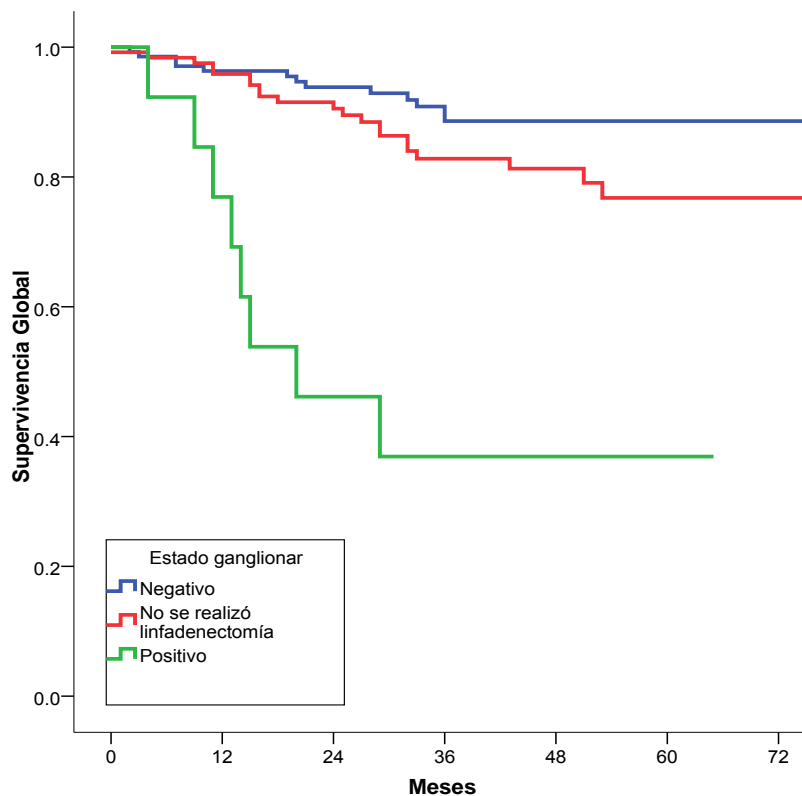


Tabla 72: Supervivencia global en función del estado ganglionar.

Estado ganglionar	Eventos n (%)	Total	P
Negativo	14 (10,2)	137	Referencia
No se realizó linfadenectomía	22 (17,5)	126	0,034
Positivo	8 (61,5)	13	<0,001*

* Respecto a los dos grupos anteriores (negativo y no se realizó linfadenectomía)

4.3.2.10. Supervivencia global en función de la infiltración linfovascular.

El número de muertes es muy superior en aquellos tumores que presentaban infiltración franca del espacio linfovascular, 12 recidivas de 24 pacientes (50%), frente al resto: 3 recidiva de 28 (10,7%) pacientes con infiltración negativa, 3 de 9 (33,3%) pacientes con infiltración focal y 26 de 215 (12,1%) en el grupo en el que era desconocido este dato. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre el grupo con infiltración franca frente a negativa ($p=0,005$) y franca frente desconocida ($p<0,001$), mientras que entre los grupo con infiltración franca e infiltración focal no se establecen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,353$).

La supervivencia global fue del 50% si era franca, del 66,7% si era focal, del 89,3% si era negativa y del 87,9% si era desconocida.

Figura 36: Supervivencia global en función de la invasión del espacio linfovascular.

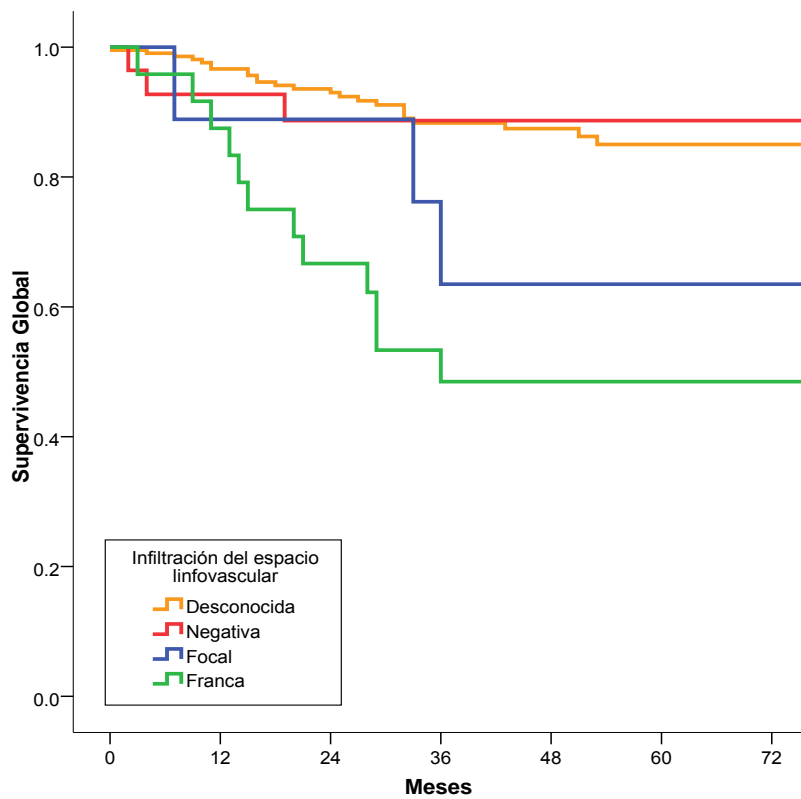


Tabla 73: Supervivencia global en función de la invasión del espacio linfovascular.

Infiltración del espacio linfovascular	Eventos n (%)	Total	P
Franca	12 (50)	24	Referencia*
Desconocido	26 (12,1)	215	<0,001
Negativa	3 (10,7)	28	0,005
Focal	3 (33,3)	9	0,353

* Todas las comparaciones son con el grupo infiltración Franca

4.3.2.11. Supervivencia global en función del tratamiento quimioterápico.

Entre las 9 pacientes del estudio que recibieron quimioterapia murieron 5 (55,6%) de los casos, frente a las 39 muertes de las 267 pacientes sin quimioterapia (14,6%). No se pudo analizar el grado de asociación estadística por el bajo número de pacientes con tratamiento quimioterápico.

La supervivencia global fue del 37,5% en las pacientes con tratamiento quimioterápico y del 85,4% en el resto.

Figura 37: Supervivencia global en función del tratamiento quimioterápico.

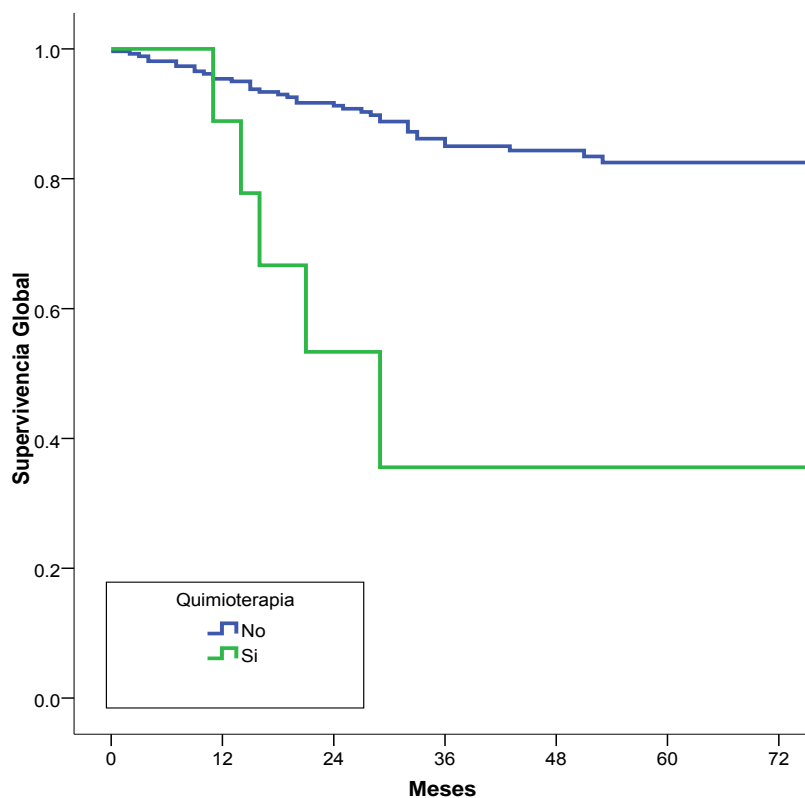


Tabla 74: *Supervivencia global en función del tratamiento quimioterápico.*

Quimioterapia	Eventos n (%)	Total	P
Si	5 (55,6)	9	----
No	39 (14,6)	267	

4.3.2.12. Supervivencia global en función del tratamiento radioterápico.

En nuestro estudio 47 pacientes fueron sometidas a radioterapia endocavitaria mostrando 4 muertes (8,5%), 84 pacientes radioterapia combinada (externa + endocavitaria) mostrando 25 muertes (29,8%) y en 3 pacientes sólo se administró radioterapia externa ya que no se pudo insertar el colpostato. En éstas se dio 1 muerte (33,3%). El resto no recibió radioterapia complementaria, produciéndose 14 muerte de 140 pacientes (9,9%). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con radioterapia endocavitaria ($p= 0,015$) y sin radioterapia ($p<0,001$) frente a la combinada. No existió significación estadística entre el grupo con radioterapia externa y el grupo con radioterapia combinada ($p= 0,517$).

La supervivencia global fue del 70,2% en el grupo con radioterapia combinada, del 91,5% en el grupo con tratamiento endocavitario, del 66,7% en el grupo con tratamiento exclusivamente externo y del 90,1% en el grupo sin tratamiento radioterápico.

Figura 38: Supervivencia global en función del tratamiento radioterápico.

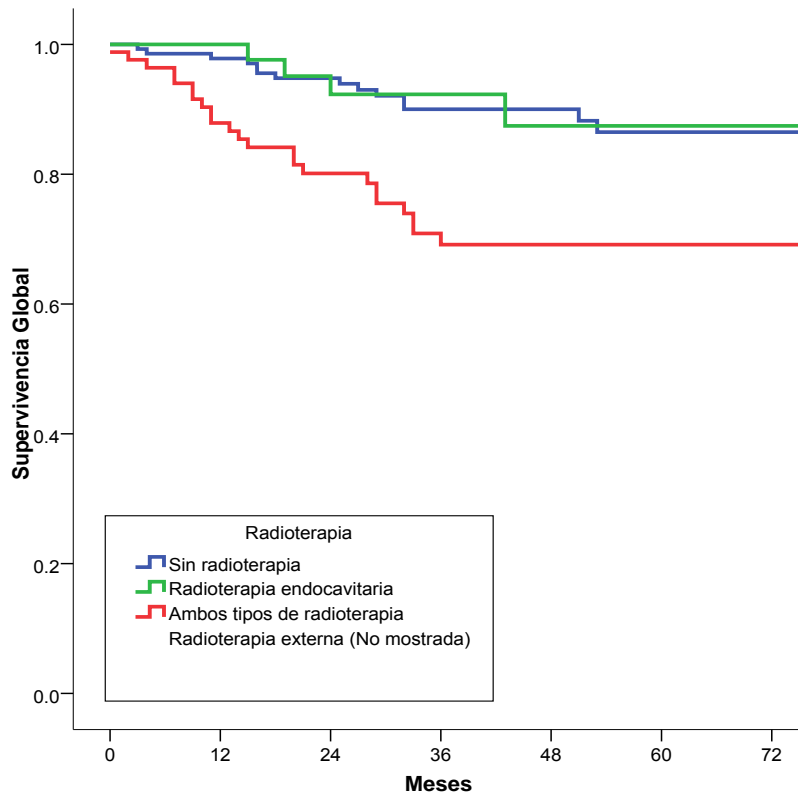


Tabla 75: Supervivencia global en función del tratamiento radioterápico.

Radioterapia	Eventos n (%)	Total	P
Externa + Endocavitaria	25 (29,8)	84	Referencia
Endocavitaria	4 (8,5)	47	0,015
Externa	1 (33,3)	3	0,517
Sin radioterapia	14 (9,9)	142	<0.001

* Todas las comparaciones son con el grupo que recibió radioterapia externa y endocavitaria

4.3.2.13. Supervivencia global en función de los grupos de riesgo de recidiva.

En el grupo de bajo riesgo se produjeron 7 muertes (4,8%) de 145 pacientes, en el de riesgo intermedio 10 muertes (16,9%) de 59 pacientes y en el de alto riesgo 27 (37,5%) de 72 pacientes. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre alto riesgo y bajo riesgo ($p < 0,001$), entre alto riesgo y riesgo intermedio ($p = 0,003$) y entre bajo riesgo y riesgo intermedio ($p = 0,016$).

La supervivencia global fue del 95,2% en el grupo de bajo riesgo, del 83,1% en el grupo de riesgo intermedio y del 62,5% en el grupo de alto riesgo.

Figura 39: Supervivencia global en función de los grupos de riesgo.

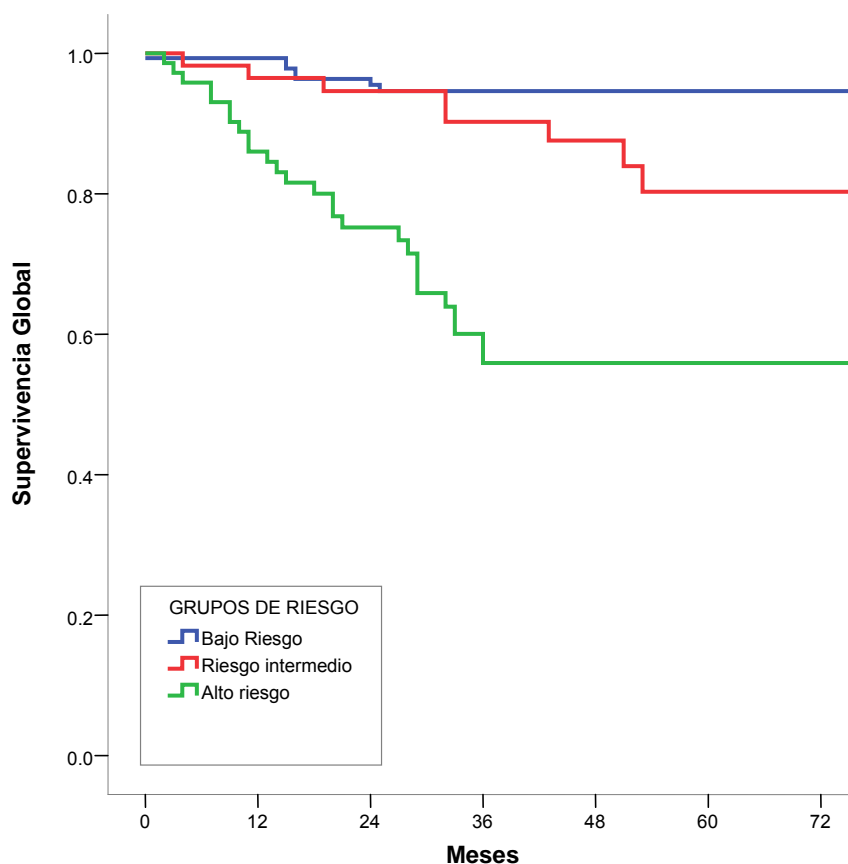


Tabla 76: Supervivencia global en función de los grupos de riesgo.

Grupos de Riesgo	Eventos n (%)	Total	P
BajoRiesgo	7 (4,8)	145	P<0,001*
RiesgoIntermedio	10 (16,9)	59	0,003* 0,016 ^{&}
AltoRiesgo	27 (37,5)	72	Referencia*

*Comparación con el grupo de Alto Riesgo

[&]Comparación con el grupo de Bajo Riesgo

4.3.2.14. Supervivencia global en función de la edad.

La tasa de mortalidad aumenta con la edad: en el grupo con edad menor a 50 años se produjeron 2 muertes en 22 pacientes (9,1%), en el grupo entre 50 y 70 años, 21 muertes de 177 (11,9%), y en el grupo de más de 70 años, 21 muertes en 77 pacientes (27,3%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, en cambio, como se expondrá posteriormente, cuando se trata la variable edad de manera continua y no categórica, si existen diferencias estadísticamente significativas.

La supervivencia global fue del 90,9% en el grupo de edad menor de 50 años, del 88,1% en el grupo de edad de 50 a 70 años, y del 72,7% en el grupo con edad superior a 70 años.

Figura 40: Supervivencia global en función de la edad.

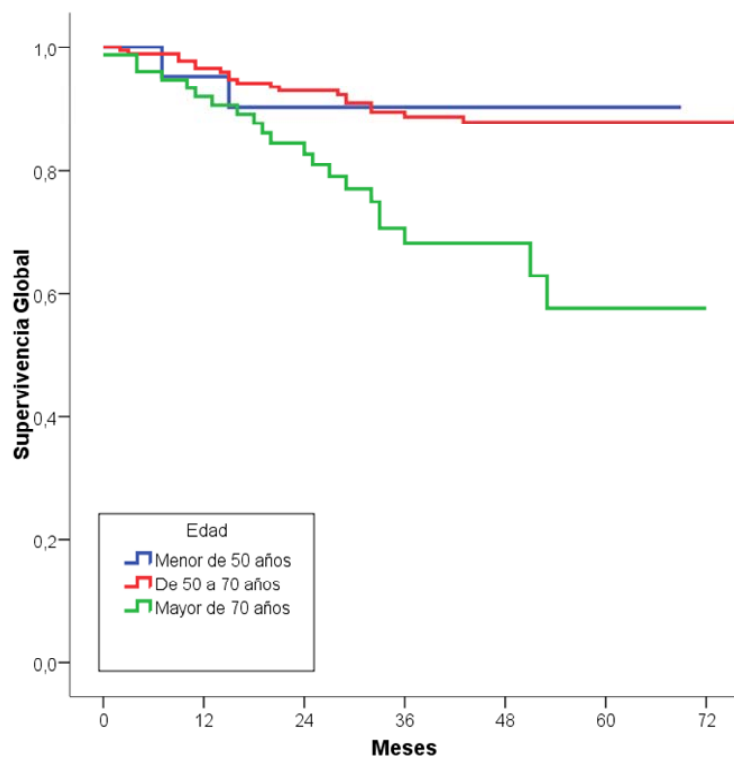


Tabla 77: Supervivencia global en función de la edad.

Edad	Eventos n (%)	Total
< 50 años	2 (9,1)	22
50 -70 años	21 (11,9)	177
> 70 años	21 (27,3)	77

4.3.2.15. Supervivencia global en función de otros factores.

Se analizaron distintas variables como posibles factores determinantes de supervivencia global en el carcinoma de endometrio. En ninguno de los casos se encontraron relaciones estadísticamente significativas.

Tabla 78: *Antecedente familiar de cáncer hormonodependiente.*

Antecedentes familiares cáncer hormonodependiente	Eventos n (%)	Total	P
Si	9 (14,3)	63	0,714
No	35 (16,4)	213	

Tabla 79: *Antecedente personal de cáncer no ginecológico.*

Antecedentes personales cáncer NO ginecológico	Eventos n (%)	Total	P
Si	3 (16,6)	18	0,859
No	41 (15,9)	258	

Tabla 80: *Antecedente personal de cáncer ginecológico.*

Antecedentes personales cáncer ginecológico	Eventos n (%)	Total	P
Si	3 (10)	30	0,568
No	39 (16,5)	236	

Tabla 81: *Antecedente de toma de tamoxifeno.*

Antecedentes Tamoxifeno	Eventos n (%)	Total	P
Si	2 (8,0)	25	0,441
No	40 (16,7)	239	

Tabla 82: *Antecedente de toma de anticonceptivos orales.*

Antecedentes Anticonceptivos orales	Eventos n (%)	Total	P
Si	1 (50)	2	---
No	41 (15,8)	260	

Tabla 83: *Antecedente de toma de terapia hormonal sustitutiva.*

Antecedentes Terapia hormonal sustitutiva	Eventos n (%)	Total	P
Si	1 (16,7)	6	---
No	41 (16)	256	

Tabla 84: *Antecedente de dos o más partos.*

Multiparidad	Eventos n (%)	Total	P
Si	34 (17,5)	194	0,322
No	8 (11,4)	70	

Tabla 85: *Antecedente de obesidad.*

Obesidad (IMC \geq 30)	Eventos n (%)	Total	P
Si	20 (16)	125	0,836
No	18 (15,1)	119	

4.4. Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad.

Se realizó un análisis univariante de las distintas variables mediante regresión de Cox tanto para recidiva tumoral como para mortalidad.

Tabla 86: Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad I.

	Recidiva Tumoral		Mortalidad Global			
Análisis Univariante						
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1,05	(1,02; 1,09)	0,002	1,07	(1,04; 1,10)	<0,001
Antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente						
No	1			1		
Si	0,82	(0,38; 1,78)	0,619	0,87	(0,42; 1,82)	0,714
Multiparidad						
No	1			1		
Si	1,19	(0,57; 2,51)	0,641	1,47	(0,68; 3,18)	0,322
Obesidad						
No	1			1		
Si	0,97	(0,50; 1,88)	0,930	1,07	(0,57; 2,03)	0,836
Anatomía Patológica						
Endometrioide	1			1		
Serosopapilar y células claras	5,01	(2,65; 9,48)	<0,001	3,39	(1,79; 6,43)	<0,001
Infiltración del miometrio						
< 50%	1			1		
> 50%	3,37	(1,99; 5,68)	<0,001	2,40	(1,53; 3,79)	<0,001
Estadios FIGO						
Local	1			1		
Avanzado	7,53	(4,03; 14,07)	<0,001	7,88	(4,29; 14,47)	<0,001
Grado de diferenciación tumoral						
Grado 1	1			1		
Grado 2	5,78	(2,10; 15,91)	<0,001	4,39	(1,69; 11,44)	0,001
Grado 3	11,53	(4,32; 30,76)	<0,001	10,65	(4,34; 26,13)	<0,001
Linfadenectomía						
No	1			1		
Si	1,48	(0,77; 2,84)	0,233	0,75	(0,41; 1,36)	0,340
Vía de abordaje quirúrgico						
Laparoscópico	1			1		
Abdominal	1,67	(0,88; 3,17)	0,115	1,58	(0,84; 2,97)	0,158
Tratamiento quirúrgico insuficiente						
No	1			1		
Si	3,55	(1,48; 8,48)	0,002	6,75	(3,43; 13,29)	<0,001

Tabla 87: *Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad 2.*

	Recidiva Tumoral		Mortalidad Global			
Análisis Univariante						
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Estado ganglionar						
Negativo	1			1		
Positivo	1,77	(1,05; 2,99)	0,032	3,01	(1,83; 4,95)	<0,001
Infiltración del espacio linfovascular						
No	1			1		
Si	4,81	(2,54; 9,13)	<0,001	3,81	(2,04; 7,13)	<0,001
Residuo Tumoral						
No	1			1		
Si	5,18	(1,59; 16,83)	0,006	6,21	(2,21; 17,44)	0,001
Quimioterapia						
No	1			1		
Si	4,68	(1,66; 13,19)	0,004	5,39	(2,11; 13,80)	<0,001
Radioterapia						
No	1			1		
Si	3,40	(1,66; 6,97)	0,001	2,38	(1,26; 4,49)	0,007
Grupos de riesgo						
Bajo riesgo	1			1		
Riesgo intermedio	5,24	(0,68; 40,62)	0,113	6,54	(0,86; 49,58)	0,069
Alto riesgo	31,41	(4,27; 231,31)	0,001	28,27	(3,84; 208,27)	0,001

Las variables que se demostraron como factores determinantes según el análisis univariante de la **supervivencia libre de enfermedad** fueron las siguientes:

Se obtuvo que la edad, tratada en este caso como una variable continua, es un factor determinante de la supervivencia libre de enfermedad de manera significativa ($p=0,002$) con un Hazard ratio de 1,05 (IC 95% 1,02; 1,09) lo cual implica que en promedio por cada incremento de 1 año hay 1,05 veces más riesgo de recidiva tumoral, o lo que es lo mismo hay un 5% más de riesgo (entre un 2 y un 9%).

Existieron diferencias estadísticamente significativas según el tipo histológico del tumor ($p<0,001$) con un Hazard ratio de 5,01 (IC 95%: 2,65; 9,48) en los serosopapilares y células claras frente a los endometrioides. Existe 5 veces más riesgo de recidiva tumoral en los subtipos histológicos más agresivos.

La infiltración del miometrio también se comportó como un factor determinante de la recidiva tumoral ($p<0,001$) con un Hazard ratio 3,37 (IC 95%: 1,99; 5,68) si

existía infiltración de más del 50% del miometrio. Existe 3,37 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con infiltración miometrial de más del 50%.

Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los casos con estadios tumorales FIGO locales frente a los avanzados ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 7,53 (IC 95%: 4,03; 14,07) en los avanzados. Existe 7,53 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con estadio avanzado de la FIGO (II, III y IV).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de diferenciación tumoral. Se estableció como valor de referencia el grado 1, siendo el Hazard ratio de 5,78 (IC 95%: 2,10; 15,91) en el grado 2 ($p < 0,001$) y de 11,53 (IC 95%: 4,32; 30,76) en el grado 3 ($p < 0,001$). Existe 5,78 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con grado de diferenciación tumoral grado 2 y 11,53 veces más riesgo en los casos con grado de diferenciación tumoral grado 3.

En los casos con tratamiento quirúrgico insuficiente se observó una menor supervivencia libre de enfermedad de manera estadísticamente significativa ($p = 0,002$) con un Hazard ratio de 3,55 (IC 95%: 1,48; 8,48). Existe 3,55 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con tratamiento quirúrgico insuficiente.

Del mismo modo, en los casos con residuo tumoral tras cirugía se observó una menor supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,006$) siendo el Hazard ratio en estos casos de 5,18 (IC 95%: 1,59; 16,83). Existe 5,18 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con residuo tumoral tras cirugía.

El estado ganglionar fue un factor determinante de la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,032$) siendo el Hazard ratio de 1,77 (IC 95%: 1,05; 2,99) con ganglios positivos. Existe 1,77 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con extensión tumoral a los ganglios linfáticos.

El grado de infiltración del espacio linfovascular también influyó de manera estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 4,81 (IC 95%: 2,54; 9,13). Existe 4,81 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con infiltración linfovascular.

En los casos tratados con quimioterapia existió una menor supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,004$) con un Hazard ratio de 4,68 (IC 95%: 1,66; 13,19) en los casos tratados. Existe 4,68 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con tratamiento quimioterápico.

También en los casos tratados con radioterapia adyuvante se observó una disminución de la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,001$). El Hazard ratio fue de 3,40 (IC 95%: 1,66; 6,97). Existe 3,40 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con tratamiento radioterápico adyuvante.

Al determinar la supervivencia libre de enfermedad según los grupos de riesgo, estableciendo el grupo de bajo riesgo como el de referencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de riesgo intermedio ($p=0,113$), pero sí con el grupo de alto riesgo ($p=0,001$) siendo el Hazard ratio en este caso de 31,41 (IC 9%: 4,27; 231,31) por lo que existe 31,41 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos de alto riesgo de recidiva según los grupos establecidos por la GOG.

El resto de variables analizadas en el estudio univariante para la supervivencia libre de enfermedad no se establecieron como factores de riesgo en la recidiva tumoral: antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente, multiparidad, obesidad, la realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico y la vía de abordaje quirúrgico.

Las variables que se demostraron como factores determinantes según el análisis univariante de la **supervivencia global** fueron las siguientes:

La edad, tratada como una variable continua, es un factor determinante de la supervivencia global de manera significativa ($p<0,001$) con un Hazard ratio de 1,07 (IC 95% 1,04; 1,10) lo cual implica que en promedio por cada incremento de 1 año hay 1,07 veces más riesgo de muerte, o lo que es lo mismo hay un 7% más de riesgo (entre un 4 y un 10%).

Según el tipo histológico del tumor existieron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) con un Hazard ratio de 3,39 (IC 95%: 1,79; 6,43) en los serosopapilares y células claras frente a los endometrioides. Existe 3,39 veces más riesgo de muerte en las pacientes con subtipos histológicos más agresivos.

La infiltración del miometrio también se comportó como un factor determinante de supervivencia global ($p<0,001$) con un Hazard ratio 2,40 (IC 95%: 1,53; 3,79) si existía infiltración de más del 50% del miometrio. Existe 2,40 veces más riesgo de muerte en los casos con infiltración miometrial de más del 50%.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los casos con estadios tumorales FIGO locales frente a los avanzados ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 7,88 (IC 95%: 4,29; 14,47) en los avanzados. Existe 7,88 veces más riesgo de muerte en los casos con estadio avanzado de la FIGO (II, III y IV).

Entre los distintos grados de diferenciación tumoral se observaron diferencias estadísticamente significativas. Se estableció como valor de referencia el grado 1, siendo el Hazard ratio de 4,39 (IC 95%: 1,69; 11,44) en el grado 2 ($p = 0,001$) y de 10,65 (IC 95%: 4,34; 26,13) en el grado 3 ($p < 0,001$). Existe 4,39 veces más riesgo de recidiva muerte en los casos con grado de diferenciación tumoral grado 2 y 10,65 veces más riesgo en los casos con grado de diferenciación tumoral grado 3.

En los casos con tratamiento quirúrgico insuficiente se observó una menor supervivencia global de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 6,75 (IC 95%: 3,43; 13,29). Existe 6,75 veces más riesgo de muerte en los casos con tratamiento quirúrgico insuficiente.

Del mismo modo, en los casos con residuo tumoral tras cirugía se observó una menor supervivencia global ($p = 0,001$) siendo el Hazard ratio en estos casos de 6,21 (IC 95%: 2,21; 17,44). Existe 6,21 veces más riesgo de muerte en los casos con residuo tumoral tras cirugía.

El estado ganglionar fue un factor determinante de la supervivencia global ($p < 0,001$) siendo el Hazard ratio de 3,01 (IC 95%: 1,83; 4,95) con ganglios positivos. Existe 3,01 veces más riesgo de recidiva tumoral en los casos con enfermedad tumoral en los ganglios linfáticos.

El grado de infiltración del espacio linfovascular también influyó de manera estadísticamente significativa en la supervivencia global ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 3,81 (IC 95%: 2,04; 7,13). Existe 3,81 veces más riesgo de muerte en los casos con infiltración linfovascular.

En los casos tratados con quimioterapia existió una menor supervivencia global ($p < 0,001$) con un Hazard ratio de 6,21 (IC 95%: 2,21; 17,44) en los casos tratados. Existe 6,21 veces más riesgo de muerte en los casos con tratamiento quimioterápico.

También en los casos tratados con radioterapia adyuvante se observó una disminución de la supervivencia global ($p = 0,007$). El Hazard ratio fue de 2,38 (IC 95%:

1,26; 4,49). Existe 2,38 veces más riesgo de muerte en los casos con tratamiento radioterápico adyuvante.

Al determinar la supervivencia global según los grupos de riesgo, estableciendo el grupo de bajo riesgo como el de referencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de riesgo intermedio ($p=0,069$), pero sí con el grupo de alto riesgo ($p=0,001$) siendo el Hazard ratio en este caso de 28,27 (IC 9%: 3,87; 208,27) por lo que existe 28,27 veces más riesgo muerte en los casos de alto riesgo de recidiva según los grupos establecidos por la GOG.

El resto de variables analizadas en el estudio univariante para la supervivencia global no se establecieron como factores de riesgo en la mortalidad: antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente, multiparidad, obesidad, la realización de linfadenectomía en el protocolo quirúrgico y la vía de abordaje quirúrgico.

4.5. Análisis multivariante

Se realizó el análisis multivariante de las distintas variables basado en los resultados de los análisis univariantes para determinar los factores pronósticos en la recidiva tumoral y la mortalidad del carcinoma de endometrio en la muestra del estudio.

4.5.1. Recidiva tumoral

Se establecieron, como factores independientes en el modelo máximo para la recidiva tumoral en el carcinoma de endometrio, el tipo histológico del tumor, el estadio tumoral según la estadificación FIGO y el grado de diferenciación tumoral. El modelo final incluyó las variables estadio FIGO y grado de diferenciación tumoral, obteniéndose que el riesgo estimado de recaída de las pacientes con un estadio FIGO avanzado es 4,90 (2,57; 9,36) veces el de las pacientes con un estadio FIGO local. Por otra parte, el riesgo de recidiva de las pacientes con un grado de diferenciación tumoral 2 es 4,79 (1,73; 13,27) veces el riesgo de las pacientes con un grado 1 y a su vez el riesgo estimado de recidiva de las pacientes con un grado de diferenciación tumoral 3 es 7,56 (2,75; 20,73) veces el riesgo de recidiva de las pacientes con grado 1.

En la tabla 88 se muestran los resultados del análisis univariante de las variables incluidas en el modelo máximo y el modelo final multivariante para la recidiva tumoral.

Tabla 88: *Análisis multivariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral.*

Recidiva Tumoral				
	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	HR IC 95%	p	HR IC 95%	p
Anatomía Patológica Adenocarcinoma Serosopapilar y células claras	1 5.01 (2.65; 9.48)	<0.001	-	-
Estadios FIGO Local Avanzado	1 7.53 (4.03; 14.07)	<0.001	1 4.90 (2.57; 9.36)	<0.001
Grado de diferenciación tumoral Grado I Grado II Grado III	1 5.78 (2.10; 15.91) 11.53 (4.32; 30.76)	0.001 <0.001	1 4.79 (1.73; 13.27) 7.56 (2.75; 20.73)	0.003 <0.001

4.5.2. Mortalidad

Igualmente se incluyeron, en el modelo máximo para la mortalidad global en el carcinoma de endometrio, el tipo histológico del tumor, el estadio tumoral según la estadificación FIGO y el grado de diferenciación tumoral. El modelo final incluyó las variables estadio FIGO y grado de diferenciación tumoral, obteniéndose que el riesgo estimado de muerte de las pacientes con un estadio FIGO avanzado es 4,95 (2,63; 9,32) veces el de las pacientes con un estadio FIGO local. Por otra parte, el riesgo de muerte de las pacientes con un grado de diferenciación tumoral 2 es 3,54 (1,53; 9,31) veces el riesgo de muerte de las pacientes con un grado 1 y a su vez el riesgo estimado de muerte de las pacientes con un grado de diferenciación tumoral 3 es 6,76 (2,67; 17,13) veces el riesgo de muerte de las pacientes con grado .

En la 89 se muestran los resultados del análisis univariante de las variables incluidas en el modelo máximo y el modelo final multivariante para la supervivencia global.

Tabla 89: *Análisis multivariante de las variables estudiadas para mortalidad.*

Supervivencia Global				
	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	HR IC 95%	p	HR IC 95%	p
Anatomía Patológica Adenocarcinoma Serosopapilar y células claras	1 3.39 (1.79; 6.43)	<0.001	-	-
Estadios FIGO Local Avanzado	1 7.88 (4.29; 14.47)	<0.001	1 4.95 (2.63; 9.32)	<0.001
Grado de diferenciación tumoral Grado I Grado II Grado III	1 4.39 (1.69; 11.44) 10.65 (4.34; 26.13)	0.002 <0.001	1 3.54 (1.35; 9.31) 6.76 (2.67; 17.13)	0.010 <0.001

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Análisis de la epidemiología de la población

El estudio de las variables epidemiológicas de nuestra muestra, constató que se trataba de una población muy similar a las descritas en la literatura científica mundial.

La edad media de nuestra muestra es de 64 años, con un 7,97% (22) de pacientes menores de 50 años, un 64,1% (177) entre los 50-70 años y 27,89% (77) mayores de 70 años, siendo datos muy similares a los publicados en estudios previos [7,10,11,12,77,82,131,132,133]. Según los distintos estudios, el carcinoma de endometrio es más frecuente en edades superiores a 50 años existiendo un pico entre los 55 y 69 años, coincidiendo con los datos de nuestro estudio, el 90,6% (241) de nuestra muestra se encontraba en estado menopáusico. Creasman et al. y Gallup et al. [10,11] estimaron que sólo el 3-5% de los casos se dan antes de los 40 años, mientras que Soliman et al. [131] encuentran un 12 % de pacientes menores de 50 años. En nuestra población el 7,97% (22 pacientes) tenían menos de 50 años, el 64,13% (177 pacientes) tenía entre 50 y 77 años y el 27,9% (77 pacientes) tenía más de 70 años.

La media de embarazos a término fue de 2,23. El 73,5% (194) de las pacientes del estudio tenían 2 o más partos, similar a estudios previos [64,66].

El índice de masa corporal medio de la muestra fue de 30,88 con un rango entre 17 y 52, algo inferior a estudios como el de Everett et al. [82] que encontraba un índice de masa corporal de 34 con un rango entre 15 y 69. En la mayoría de los estudios las poblaciones muestran IMC por encima del rango de la obesidad que, como ya se ha expuesto, es uno de los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo del carcinoma de endometrio.

Sobre los antecedentes personales oncológicos, 30 pacientes del estudio (11,3%) tenían antecedentes de cáncer de mama, habiendo sido tratadas con tamoxifeno 25 de las mismas (9.5%). Como se ha comentado, el desarrollo de un carcinoma de endometrio en el contexto de un antecedente de cáncer de mama se justifica por una parte porque ambas entidades comparten factores de riesgo y por otra por la utilización de tamoxifeno en el tratamiento coadyuvante del carcinoma de mama. En el estudio de Gehrig et al. el porcentaje de mujeres con cáncer de endometrio con dicho antecedente fue de 4,6%

[152], algo inferior al de nuestra población. Sobre el uso de tamoxifeno y desarrollo posterior de un carcinoma de endometrio, en los distintos estudios el porcentaje varía enormemente desde un 5% hasta un 37% [106,108].

En sólo el 3% de las pacientes de la muestra existía algún antecedentes de cáncer no ginecológico. Cuatro de las pacientes tenían antecedente de cáncer colorectal, siendo una de las pacientes portadora de un Síndrome de Lynch.

En el 2,3% de las pacientes existía antecedentes de toma de terapia hormonal sustitutiva, todas ellas con combinación de estrógenos y progestágenos. El 0,8% de las mismas había consumido anticonceptivos orales.

En cuanto a la historia familiar de cáncer hormonodependiente que pudiera influir en el desarrollo del cáncer endometrial, en nuestra serie el 5,3% de las pacientes tenían antecedentes en parientes de primer grado de carcinoma de endometrio. Ollikainen et al. [146] mediante análisis genético pudo demostrar agregación familiar hereditaria de carcinoma de endometrio, exceptuando el Síndrome de cáncer de colon hereditario no polipideo, en el 2,1% de su muestra. En el 6% de la muestra existían antecedentes familiares de cáncer de colon, en el 7,9% de carcinoma de mama y en el 3% de ovario.

5.2. Análisis del estudio de extensión.

La prueba de imagen para el estudio de extensión de elección en el carcinoma de endometrio es la resonancia magnética nuclear ya que tiene una mejor sensibilidad y especificidad a la hora de pronosticar la afectación cervical y la invasión miometrial [241] que las otras técnicas diagnósticas, aunque para la detección de enfermedad ganglionar es superior a la tomografía computerizada. En nuestra muestra, el 85,7% de las pacientes fueron estudiadas mediante resonancia magnética nuclear mientras que al 6,6% se les realizó una tomografía axial computerizada, elegida en pacientes con obesidad mórbida o con claustrofobia. Sólo en el 7,7% de las pacientes no se realizó estudio de extensión previo a la cirugía bien por tratarse de un tumor detectado posteriormente en el estudio anatomopatológico o bien por no haberse realizado el mismo a tiempo para la cirugía.

Si analizamos los datos de infiltración miometrial y estadios tumorales según la prueba de imagen que se muestran en la tabla 21 y los comparamos a los mismos datos en la pieza quirúrgica definitiva de las tablas 26 y 28 podemos observar como en nuestra

población la tendencia es a disminuir tanto el grado de infiltración miometrial como el estadio tumoral en la prueba de imagen frente al resultado definitivo de la anatomía patológica.

Esta discordancia entre los hallazgos preoperatorios y los resultados definitivos en la pieza quirúrgica están en consonancia con los descritos por diferentes autores, hasta un 30 % de discrepancia entre el diagnóstico intraoperatorio y el definitivo en la pieza quirúrgica, un 10 % de falsos positivos en la valoración de infiltración miometrial y un 35 % de falsos negativos en el estudio mediante resonancia magnética [471-472].

Cuando analizamos la capacidad de discriminar la infiltración positiva o negativa del miometrio del estudio de extensión preoperatorio frente a la anatomía patológica definitiva basándonos en los datos expuestos en la tabla 22 de los resultados, obtenemos una sensibilidad del 61,7% y una especificidad del 76,1%. Kinkel et al. [241] establecen en un meta-análisis para la valoración de la invasión miometrial una sensibilidad del 80-100% y una especificidad del 70-100%. La explicación de la disminución de los valores, especialmente de la sensibilidad, hay que decir en primer lugar que el estudio de Kinkel estudia la capacidad diagnóstica de la RMN exclusivamente, mientras que en nuestro estudio, en el 6,6% de las pacientes se realizó TAC, con la inevitable disminución de la sensibilidad y especificidad. Por otro lado, el mayor número de errores diagnósticos se produjo en las pacientes en las que se encontró un grado mínimo de infiltración o microinfiltración, siendo estos los casos los más complejos a la hora de la discriminación por parte de la prueba de imagen. Otro hecho a reseñar es que en nuestro centro hospitalario es el alto número de peticiones al Servicio de Radiodiagnóstico, circunstancia que obliga a que parte de las pacientes sean derivadas a centros concertados para la realización de la prueba con la consiguiente disminución de la eficacia de la prueba. Un problema añadido es la baja sensibilidad de la RMN en la detección de micrometástasis ganglionares, hecho que conlleva el cambio de estadio en estas pacientes tras la cirugía a un estadio IIIC.

Si comparamos las pacientes con estadios locales (estadio I) frente a avanzados (estadios II, III, IV) según los resultados pre y postquirúrgicos, obtenemos que según la prueba de imagen existe un 85,7% de estadios iniciales y un 14,3% de avanzados, valores prácticamente superponibles a los obtenidos en el estudio histológico definitivo, 85,1% en estadios locales y 14,9% en avanzados. Esto refuerza la idea de que el mayor número de errores de la prueba de imagen se basan en la capacidad de descubrir el grado

de infiltración miometrial, y no tanto la posible afectación cervical o la enfermedad más allá del útero.

Estos resultados apoyan la tesis de que la estadificación prequirúrgica no puede sustituir la estadificación quirúrgica y que es necesario realizar un estadiaje quirúrgico completo para establecer el estadio tumoral correcto y decidir el mejor tratamiento adyuvante en cada caso.

El nivel medio del marcador tumoral Ca 125 previos a la cirugía fue de 27,65 UI/ml. Como ya se ha comentado, los valores séricos iniciales del Ca 125 reflejan la agresividad del tumor, estando relacionados con invasión vascular, existencia de tumor extrauterino, afectación ganglionar, o reflejando infiltración miometrial profunda. Los valores séricos preoperatorios elevados de Ca125 se correlacionan con estadios más avanzados, alto grado, mayor invasión miometrial, así como, con la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos [230-234]. Lo que nos indica un valor por debajo del umbral patológico es que tenemos una población con carcinomas de buen pronóstico como ya se mostrará: estadios tumorales eminentemente iniciales, con bajo grado de infiltración y bien diferenciados. De hecho sólo el 25,2% de las pacientes mostraron valores de Ca 125 por encima de 35 UI/ml.

5.3. Análisis del tratamiento.

En 1988 la FIGO [251] estableció las bases de la estadificación quirúrgica con la reciente modificación en 2009 [258]. Con ella se pretende establecer un adecuado pronóstico para cada paciente según el estadio real de la enfermedad y unificar criterios para alcanzar uno de los grandes objetivos de la oncología ginecológica: generar grupos comparables entre los distintos grupos en todo el mundo para poder determinar el mejor tratamiento en cada caso. Pero a pesar de estos intentos, aún hoy en día no existen protocolos unificados en el manejo quirúrgico en el carcinoma de endometrio. Como ya se ha expuesto, existen múltiples tendencias defendidas de manera vehemente por los distintos grupos de trabajo sin llegar a un acuerdo de cuál es el mejor manejo quirúrgico de esta enfermedad.

El punto más controvertido es el que versa sobre la realización o no de linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica y con qué grado de radicalidad. Recientes estudios como el ASTEC [286], lejos de aportar claridad a la cuestión, ha generado grupos

enfrentados: unos proponen no realizar linfadenectomía en las pacientes con estadio I, incluso con pobre grado de diferenciación tumoral, basándose en los resultados de dicho estudio. Estos autores se basan en el bajo riesgo de metástasis ganglionares en este estadio, que es aproximadamente del 10% [255,256] y que no se ha demostrado mejoría en la supervivencia global en estas pacientes mientras que aumenta la morbilidad inherente a la técnica [294,279,470]; otros siguen al pie de la letra las indicaciones de la FIGO y proponen realizar linfadenectomía pélvica y paraórtica en todos los casos, esgrimiendo la necesidad de establecer el estadio correcto de la enfermedad y apoyándose en la posible afectación ganglionar en estadios precoces incluso con estudio de imagen preoperatorio negativo y exploración intraoperatoria de los ganglios normal debido a la baja sensibilidad de ambos en el diagnóstico de micrometástasis [276-282].

Como ya se ha comentado, en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre de Madrid se realiza linfadenectomía pélvica en las pacientes con riesgo intermedio y alto de recidiva tumoral según los grupos de riesgo y en pacientes en las que durante la exploración quirúrgica se observen ganglios aumentados de tamaño. La linfadenectomía paraórtica se realiza en pacientes incluidas en el grupo de alto riesgo de recidiva tumoral. Esta tendencia es apoyada por autores como Mariani [280], Kitchener [286], Bendetti Panici [293] y por una reciente revisión de la Cochrane [490]. El gran problema que plantea este manejo es que se basa fundamentalmente en los datos del estudio preoperatorio: estadio tumoral según la prueba de imagen con el problema ya comentado de la baja sensibilidad en la detección de micrometástasis y el subtipo histológico y grado de diferenciación de la biopsia tomada en consulta que, como se ha demostrado en varios estudios, puede variar con respecto al estudio anatomopatológico definitivo [220-221]. Debido a este hecho, en algunas ocasiones, las pacientes son clasificadas en grupos de riesgo erróneos antes de la cirugía por los que no se realizaría linfadenectomía a pesar de su necesidad. Para reducir este número de casos, en nuestra unidad se intenta realizar estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica y exploración exhaustiva de las regiones linfáticas.

A pesar de los esfuerzos para evitar la infraestadificación de las pacientes, en 23 pacientes (8,3%) de nuestra población se realizó una estadificación quirúrgica incompleta. Los motivos se muestran en la tabla 24. En 8 pacientes del estudio, el 2.9% del total de las pacientes, el motivo por el que no se realizó una estadificación quirúrgica completa fue por catalogar a dichas pacientes como de bajo riesgo para recidiva tumoral según el

estudio de extensión y la exploración durante la cirugía y posteriormente comprobar que se eran pacientes con riesgo intermedio-alto de recidiva tumoral. Aunque algunos autores defienden que estas pacientes deberían ser reintervenidas para la realización de linfadenectomía de estadiaje, en nuestro Servicio y tras presentación en el comité oncológico se decidió realizar un tratamiento radioterápico específico.

En la población del estudio se realizó linfadenectomía en el 54,3% de los casos, 150 de las 276 pacientes. El número medio de ganglios pélvicos extraídos por linfadenectomía fue de 9. Los ganglios necesarios para considerar una linfadenectomía pélvica como adecuada varía mucho según las diferentes sociedades y autores, desde los 8 según la Sociedad Americana hasta los 20 ganglios exigidos en el estudio de Panici et al. en 2008 [293]. Consideramos que el número ganglios medio extraídos según los resultados de nuestro estudio no se corresponde con la exhaustividad con la que se realiza la limpieza ganglionar de los territorios pélvicos por parte de nuestros cirujanos por lo que atribuimos este bajo número a que los anatomopatólogos dan más importancia a la negatividad o positividad de los nódulos que al contaje de los mismos. A nivel paraórtico, el número medio de ganglios extirpados fue de 4.

De las 150 pacientes que fueron sometidas a linfadenectomía se obtuvieron ganglios positivos en el 8,7% de los casos como se muestra en la tabla 27. Analizando las características tumorales de las pacientes con ganglios positivos encontramos un 38,5% de tumores de histologías desfavorables, un 61,5% de tumores que infiltraban más del 50% del miometrio y un 53,8% con pobre diferenciación celular, todos ellos factores de riesgo para la afectación ganglionar. En el 30,8% de las mismas ya se sospechaba afectación tumoral más allá del útero en los estudios de imagen previos a la cirugía. En el estudio ASTEC encuentran un 9% de ganglios positivos en el grupo de pacientes con linfadenectomía sistemática, y un 27% en el grupo en el que solo se realizaba linfadenectomía según los datos intraoperatorios [286]. Tratándose, en nuestro estudio, de un subgrupo de pacientes ya preseleccionadas por su riesgo intermedio-alto, sería previsible un mayor número de pacientes con afectación ganglionar, aunque entra dentro de los datos publicados en la literatura. La baja tasa de ganglios positivos de nuestra muestra apoya el hecho de que nuestra población es de muy buen pronóstico: el 85.1% de las pacientes se encontraban en el estadio I, el 84,8% de los tumores eran de estirpe endometriode y el 48,9% eran bien diferenciados como se muestra en las tablas 26 y 28.

Sobre la vía de abordaje más adecuada para el carcinoma de endometrio existe consenso casi absoluto. Hoy en día se considera la vía laparoscópica como la técnica de elección en el carcinoma de endometrio [257,305-324,491]. Se ha demostrado que existe una menor morbilidad asociada con igual grado de radicalidad que la vía abdominal consiguiendo tasas de supervivencia superponibles. En nuestra muestra el 68,1% de los protocolos se realizaron por vía laparoscópica frente al 29,7% de protocolos vía laparotómica. El primer protocolo de carcinoma de endometrio por laparoscopia fue descrito en 1993 por Childers et al. [492], siendo incluido como protocolo de rutina en nuestra unidad a partir de 1999. Debido a la inherente curva de aprendizaje que requiere la técnica, durante los primeros momentos, sólo se realizaban los casos más sencillos, dejando para la vía abdominal aquellas pacientes en las que se sospecharan estadios avanzados o dificultades en la técnica quirúrgica. En la actualidad alcanzamos un porcentaje superior al 97% en el manejo laparoscópico del carcinoma de endometrio.

En 6 pacientes (2,2%) se realizaron otros abordajes como la vía vaginal. Esta última vía se planteó en pacientes con estadios iniciales y con alguna comorbilidad que desaconsejara un manejo más radical. La vía vaginal es posibilidad adecuada en pacientes seleccionadas consiguiendo incluso supervivencias similares al resto de vías [493].

Como ya se ha comentado, en 23 pacientes (8,3%) se consideró que la estadificación quirúrgica fue insuficiente. Además 6 pacientes (2,2%) no se consiguió extirpar la masa tumoral completamente dejando residuo tumoral de más de 1 centímetro. Todas estas pacientes fueron evaluadas posteriormente para individualizar el tratamiento más adecuado.

En el 53,3% de las pacientes se realizó tratamiento complementario posterior a la cirugía, indicando radioterapia en el 51,4% y quimioterapia en el 2,9%. Estas cifras son muy similares a las expuestas por Creasman et al. [328] en su revisión en las que se realizaba cirugía aislada en el 43%, cirugía con radioterapia posterior en el 44% y cirugía con quimioterapia en el 9%. En nuestro hospital, el Servicio de Radioterapia es de referencia para todo el sur de la Comunidad de Madrid siendo uno de los servicios punteros de España, por ello la radioterapia adyuvante se ha convertido en pieza clave del tratamiento de nuestras pacientes.

Sólo en 2 pacientes se realizó tratamiento hormonal con progesterona a altas dosis con intención curativa. En 1 caso (0,4%) se realizó quimioterapia neoadyuvante y

posteriormente se realizó el protocolo quirúrgico completo. El tratamiento quimioterápico en el carcinoma de endometrio se reserva casi exclusivamente para los estadios avanzados y los regímenes a utilizar todavía no están claramente definidos. En nuestra serie, se utilizaron fundamentalmente combinaciones con cisplatino y platicaxel. Dada la amplia experiencia ya comentada del Servicio de Radioterapia, algunos de los casos que hubieran sido subsidiarias de quimioterapia adyuvante, se optó por radioterapia holoabdominal con finalidad curativa de ahí el bajo porcentaje de cánceres tratados con quimioterapia en nuestra muestra. El uso de hormonoterapia en el carcinoma de endometrio es más controvertido. Como se muestra en la revisión de la Cochrane de 1999 [393] no se ha demostrado un aumento de supervivencia con su uso por lo que no hay evidencia que apoye su uso como tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio. Hoy en día, se usa como tratamiento paliativo o en pacientes muy seleccionadas con deseo genésico no alcanzado. En nuestra muestra, las pacientes que recibieron el tratamiento hormonal padecían esquizofrenia en estadio IC, G2 y G3 en la que se desestimaron el tratamiento radioterápico posterior por lo que se indicó progesterona a altas dosis. En la fecha de cierre del estudio las paciente se encontraban vivas libres de enfermedad.

En 18 pacientes (6,5%) no se pudo realizar el tratamiento complementario óptimo por distintas circunstancias, por lo que se tuvo que adaptar el tratamiento adyuvante en cada caso. En la tabla 25 se resumen las características tumorales de dichas pacientes, el motivo por el que no se llevo a cabo el tratamiento adyuvante óptimo y el tratamiento complementario definitivo.

5.4. Análisis de las características tumorales.

Como ya se ha comentado, la estirpe histopatológica más frecuente en el carcinoma de endometrio es el tipo endometriode. Como ya describió Bokhman en 1983, el 70-80% de las pacientes con patología maligna endometrial comparten una serie de factores de riesgo para desarrollar un subtipo citogenético específico de cáncer endometrial. Él lo denominó Tipo I y sus características son en general de buen pronóstico: tipo endometriode, bajo grado histológico, mínima invasión miometrial, presente en la perimenopausia desarrollándose a partir de una hiperplasia endometrial.

En nuestra población el carcinoma endometriode es el más frecuente con un 84,4% de los tumores, seguido por los seroso papilares con un 6,9% y los células claras

con un 2,5%. En las series publicadas por los distintos autores se encuentran cifras similares: Creasman et al. [328] encuentran un 84% de carcinomas endometrioides y un 6% de seroso papilares y células claras. Kitchener et al. en el estudio ASTEC [286] encuentran un 79 y 80% de carcinomas endometrioides en los dos grupos del estudio, un 1 y 2% de los células claras y un 3 y 5% de seroso papilares. Panici et al [293] encuentran un 92% de estirpe endometrioide, un 0,01% de células claras y un 0.6% de seroso papilares. Zaino [344] tiene un 85,1% de carcinomas endometrioides (puros, villoglandulares y con diferenciación escamoso), un 5% de células claras y un 7,7% de serosopapilares. La serie de carcinomas con estirpe histológica de mal pronóstico que se presenta en este estudio es una de las más largas de la literatura.

La invasión miometrial se ha demostrado como un factor determinante para la positividad de los ganglios linfático y por lo tanto de la supervivencia. En nuestra población encontramos un 28,6% de carcinomas sin invasión miometrial, un 39,1% con invasión menor de un 50% y un 31,2% que infiltra más de un 50% de miometrio. En 1,1% de los casos la invasión alcanzaba la serosa uterina. En el estudio ASTEC hallaron un 13-14% de canceres confinados al endometrio, un 46-55% de tumores que invadían menos de la mitad del miometrio y un 31-41% con invasión de más de la mitad del miometrio. Como se puede observar, en nuestra serie existe una mayor proporción de carcinomas con invasión nula o menor del 50% del miometrio, indicando un mejor pronóstico a priori. En cambio, en el estudio de Fujimoto [474] el 64,5% de las pacientes tenían una afectación miometrial menor o igual al 50% y el 35,5% de más del 50% de afectación, valores muy similares a los que encontramos en nuestro estudio. Zaino et al. [344] encuentran un 16,1% sin invasión miometrial, un 58,9% con invasión de menos del 50% del miometrio y un 25% con invasión de más del 50% del miometrio.

Muy relacionado con la invasión miometrial se encuentra el grado de diferenciación tumoral y por supuesto con la recidiva tumoral. En nuestras pacientes encontramos un 48,9% de carcinomas con buen grado de diferenciación, un 28,3% con diferenciación intermedia y un 22,8% con pobre diferenciación tumoral entre los que se encuentran los subtipos células claras y serosopapilares. Kitchener et al. [286] encuentran un 31-33% de tumores con grado tumoral 1, un 43-44% con grado 2 y un 20-23% con grado 3. En este caso también encontramos que nuestra serie presenta un mejor pronóstico desde el punto de vista del grado tumoral, demostrándose la íntima relación que existe entre el grado tumoral y la invasión endometrial. De nuevo, los datos

presentados por Fujimoto [474] son muy parecidos a los nuestros, con un 47,6% de pacientes con grado 1, un 34,4% de pacientes con grado 2, y un 18% con grado 3, al igual que los del estudio de Zaino [344] con un 40,7% de pacientes con grado tumoral 1, 33,4% con grado 2 y un 25,4% con grado 3.

Ya se ha expuesto que el significado pronóstico de la citología peritoneal positiva es muy controvertido. De hecho, aunque en nuestra serie se sigue considerando como factor para establecer el estadio tumoral en IIIA, en la reciente modificación de la estadificación quirúrgica de la FIGO ya no se considera como factor para el estadiaje aunque se debe indicar para la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante [494]. En nuestra serie se encontró un 2,9% de pacientes con citología peritoneal positiva. Esta cifra es muy inferior a la encontrada en otros estudios previos como se muestra en la tabla 13, cuya cifra media es de 16,6% de citologías positivas. Muy probablemente nos encontremos ante un problema de infraestimación por un mal tratamiento de las tomas de líquido peritoneal, tanto por parte de los cirujanos como por parte de los anatomopatólogos, ya que aunque se trata de una parte importante del protocolo quirúrgico, quizá no se realice con la rigurosidad requerida. Zaino et al [344] encuentran un 88,4% de lavados peritoneales negativos y un 11,6% de citologías positivas, valores superiores a los nuestros determinados muy probablemente por los argumentos antes expuestos.

Otro factor histológico de gran repercusión en el pronóstico del cáncer endometrial es la infiltración del espacio linfovascular y en íntima relación con la invasión miometrial. Según los distintos autores, se cifra en un 15% en estadios I [251, 344] siendo del 5% cuando la infiltración miometrial era menor de la mitad y del 70% cuando afectaba al tercio externo miometrial [339]. Algunos autores encuentran porcentajes muy superiores como Fujimoto [478] con un 34,6% de infiltración moderada-alta. En nuestra serie encontramos un 12% de infiltración del espacio linfovascular ya sea focal o franca. Analizando la relación que existe entre la invasión del espacio linfovascular y la infiltración miometrial en nuestra serie, podemos ver que el 75% de las pacientes con invasión franca y el 55% con invasión focal del espacio linfovascular mostraban una infiltración miometrial superior al 50%, confirmando los datos de estudios previos. Esta diferencia se demostró estadísticamente significativa con un p valor =0,007. El problema que nos encontramos en nuestro estudio, es que aunque se trata de un factor muy importante en el pronóstico del carcinoma endometrial, no se busca

sistemáticamente en el estudio anatomopatológico por lo que tenemos un alto porcentaje de pacientes en los que este dato es desconocido.

La distribución por estadios de la FIGO siguiendo el estadiaje quirúrgico de 1988 según el estudio anatomo-patológico fue: estadio IA 26,8%, estadio IB 35,1%, estadio IC 23,2%, estadio IIA 3,3%, estadio IIB 2,9%, estadio IIIA 3,6%, estadio IVA 0,4% y estadio IVB 0,4%. Si lo comparamos con los porcentajes mostrados por Creasman et al [328]: IA 13,2%, IB 35,5%, IC 17,8%, IIA 5,4%, IIB 6,8%, IIIA 7,7%, IIIB 1,0%, IIIC 4,5%, IVA 0,6%, IVB 2,6%, vemos que se tratan de cifras similares excepto por el hecho de un aumento de los porcentajes de los estadios I, 85,1% en nuestro estudio frente a un 66,5% en el citado estudio, lo cual vuelve a confirmar el hecho de que nos encontramos con una muestra de buen pronóstico a priori. En el caso de Kitchener et al. [286], las cifras se asemejan más a las mostradas en nuestra población encontrando un 78-81% en estadio I, 13% en estadio II, 5.6-7.5% en estadios III-IV.

Las diferencias encontradas entre nuestra serie y otras similares de la literatura pueden en parte ser consecuencia del protocolo exhaustivo de seguimiento y estudio precoz de las pacientes con factores de riesgo o síntomas clínicos de carcinoma de endometrio realizado en nuestro centro.

5.5. Análisis de la Supervivencia del Carcinoma de Endometrio.

5.5.1. Análisis del porcentaje y localización de las recidivas.

La recidiva de un tumor es la reproducción de éste en la misma localización en la que fue extirpado. La recurrencia se refiere a la reaparición de la enfermedad después de un período de remisión. Esta recurrencia puede ser local y por lo tanto sinónimo de recidiva o a distancia en forma de metástasis. A lo largo de este estudio se utilizará indistintamente ambos términos para facilitar la comprensión del mismo aunque con ello se incurra en un error semántico.

Existen múltiples estudios en los que se analiza el porcentaje de pacientes que tras el diagnóstico y tratamiento primario del carcinoma de endometrio se produce una recidiva tumoral. Esta cifra varía dentro de un amplio rango descrito en la literatura que va desde el 9,8% del estudio de Kyo [466] y el 18% mostrado por Gadducci [467]. El porcentaje total de recidivas tumorales halladas en nuestra población es del 14,5% (40 de

276 pacientes) ajustándose a lo mostrado por los distintos autores y que se resumen en la tabla 15 de la introducción.

La localización de las recidivas tumorales en el carcinoma de endometrio ha sido ampliamente estudiada por distintos autores. Un problema importante al que nos enfrentamos a la hora de intentar comparar la situación anatómica de la recaída tumoral tras el tratamiento primario del cáncer de endometrio entre los diferentes estudios es que cada autor genera una clasificación particular y utiliza nomenclaturas diferentes. La más simple y a la que más autores utilizan es la que establece la recurrencia local frente a la distante, aunque algunos autores intentan precisar más la localización, como Mariani [270] que habla de recidivas vaginales, linfáticas, peritoneales, hematógenas y de múltiples localizaciones o Sohaib [484] que las divide en vagina, ganglios, peritoneo o hígado. El hecho es que en muchas ocasiones es difícil establecer claramente el origen o localización de la masa tumoral debido a la alteración anatómica que se produce por el proceso de cicatrización tras la cirugía y los tratamientos adyuvantes, no pudiendo establecer si dicho tumor pertenece a la región ganglionar de la pelvis o si se ha originado a nivel del peritoneo pélvico. Si al problema descrito de la clasificación le añadimos la gran dispersión de resultados en la literatura y la amplia variedad en cuanto a la metodología utilizada en los distintos estudios, resulta prácticamente imposible comparar las cifras halladas por los autores.

En nuestro estudio, la clasificación utilizada es la mostrada en el tabla 29, agrupando las recidivas en vaginales (30%), pélvicas (12,5%), paraaórticas (7,5%), a distancia (40%) (incluyendo las localizaciones extrapélvicas que no fueran de la región paraaórtica) y multifocales (10%).

A partir de esta clasificación, podemos generar otra más simple: local con un 42,5%, a distancia con un 47,5% y multifocal con un 10%. Estas cifras se asemejan mucho a la mayoría de autores, siendo prácticamente superponibles a las mostradas por Sohaib [484] con un 34,4% de recidiva local, un 46,9% de recidiva a distancia y un 18,8% de recidiva en ambas localizaciones o las de Fung-Kee-Fung [460] en su revisión sistemática con un 61% de recidivas a distancia y un 39% local, ya que este autor integra el grupo las recaídas multifocales con el grupo de recidivas a distancia. Por lo tanto se confirma en nuestro estudio la tendencia apuntada en la mayoría de estudios de que la recidiva es más frecuente a distancia que a nivel local.

Un dato a destacar es la baja tasa de recidivas a nivel paraaórtico de nuestra población, un 7,5% de los casos, en comparación con otros estudios como el de Murphy [473] con un 37,5% o el de Kyo [466] con un 25%. Este hecho se puede explicar por las características tumorales de buen pronóstico de los casos analizados en nuestra muestra como ya se ha mostrado previamente y por el adecuado tratamiento radioterápico posterior al que se han sometido aquellas pacientes con mayor riesgo de recidiva en esta localización realizado en nuestro centro.

5.5.2. Análisis del porcentaje de muertes.

Según las cifras publicadas en el *26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* [328] aproximadamente el 22% de las pacientes tratadas de cáncer de endometrio fallecieron en un plazo de 5 años. En los dos grandes estudios que analizan la influencia de la linfadenectomía sobre la supervivencia del carcinoma de endometrio, Kitchener (ASTEC) y Panici, presentan un porcentaje de muertes global de 13,6% (seguimiento medio de 37 meses) y 10,3% respectivamente (seguimiento medio de 49 meses). El porcentaje de muertes en la nuestra población fue del 15,9% (44 de 276 pacientes) con una mediana de seguimiento estimada de 46 meses. Este porcentaje mostrado por nuestra pacientes se encuentra en consonancia con los datos publicados previamente aunque con algunas diferencias que podrían explicarse por el mayor tamaño de las muestras de los citados estudios.

5.5.3. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del tiempo.

La supervivencia libre de enfermedad o intervalo libre de enfermedad en el ámbito de la oncología es un indicador de resultado problemático, ya que está sujeto a la interpretación de los investigadores y puede no traducirse en un beneficio directo para el paciente. Este tiempo entre el tratamiento primario y la recaída tumoral resulta fundamental para conocer de manera más precisa la historia natural del carcinoma de endometrio y para el análisis de la eficacia de los distintos tratamientos que se pueden plantear en el este tipo de cáncer con el objetivo de incrementar el intervalo de tiempo libre de enfermedad.

En la literatura existen pocos ejemplos en los que se analice de manera exhaustiva la supervivencia libre enfermedad en el carcinoma de endometrio. El mejor ejemplo es el artículo de Li [463] de 2003 en el que realiza un estudio sobre los factores que determinan la supervivencia libre de enfermedad y global en el carcinoma de endometrio en 256 pacientes y cuyo planteamiento es totalmente superponible al nuestro. En el mismo, muestra una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 83,3%. Otro estudio es el de Hirai [477] de 1999 en el que analiza los factores de riesgo para la recidiva tumoral en 286 pacientes con cáncer endometrial en estadios tumorales I-III siendo la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 81%. Estos datos coinciden con los hallados en nuestra población cuya supervivencia libre de enfermedad fue del 82,3% a los cinco años. Esta gran coincidencia en los resultados finales se debe fundamentalmente a que los tres estudios tienen los mismos planteamientos epidemiológicos con muestras poblacionales muy similares.

En el estudio de Steiner [464] sobre 181 pacientes con carcinoma endometrial el estadio FIGO, el grado tumoral, la infiltración miometrial, el estado de los receptores hormonales de progesterona en el tumor, las metástasis ganglionares y el tipo histológico se relacionaban con la supervivencia libre de enfermedad. En el análisis multivariante se determinó que el estadio FIGO, el grado tumoral y los receptores de progesterona a nivel tumoral actuaban como factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de recidiva.

Por otro lado, si analizamos el porcentaje de recidivas en función del tiempo en nuestras pacientes mostrado en la tabla 30, podemos ver que el 40% de las recaídas se producen en el primer año tras el tratamiento primario y el 90% a lo largo de los tres primeros años de seguimiento y que son totalmente superponibles a los encontrados en la literatura. Zalewski [479] observa que el 88% de las recidivas se producen en los tres primeros años tras el tratamiento primario. Fung-Kee-Fung [460] encuentra que el 68% - 100% de las recaídas se producen en los tres primeros años. Otsuka [480] muestra que el 49% se diagnosticaron durante el primer año y el 88% en los tres primeros años. Sartori [481] diagnosticó el 78% de las recidivas en los tres primeros años. Kumar [474] en su estudio con una media de seguimiento de 52,9 meses encontró que el 77,8% de las recidivas se diagnosticaban en los tres primeros años. En el estudio de Aalders [482] el 76% de las recidivas se diagnosticaron dentro de los 3 primeros años.

Los resultados obtenidos en los distintos estudios y que se confirman según nuestros datos, constatan que la recidiva del carcinoma de endometrio se produce principalmente durante los tres primeros años tras el tratamiento inicial.

La supervivencia global, al contrario que la supervivencia libre de enfermedad, no se trata de una variable ambigua ya que no está sujeta a los sesgos del investigador, aunque si puede ser modificada por el uso de terapias secundarias para el tratamiento de la recidiva. Por lo tanto es la variable más importante para analizar la supervivencia del carcinoma de endometrio y sobre la que más estudios se han desarrollado en la literatura.

La supervivencia global estimada en función del tiempo en la muestra analizada es del 95,2% el primer año, del 90% el segundo, del 84,6% el tercero, del 82,8% el cuarto, del 81% el quinto años de seguimiento, del 81% el sexto año y del 72% el séptimo año de seguimiento. El mejor modelo al que podemos acudir para validar nuestros hallazgos es el informe de la FIGO publicado por Creasman et al. [328] en 2006 con 8110 pacientes en el cual se muestra una supervivencia global del 93,8% al año, del 88,7% al segundo año, del 85,1% el tercero, 82,3% al cuarto y 80% en el quinto año de seguimiento, siendo estos resultados prácticamente superponibles a los de nuestro estudio.

Steiner et al. [464] obtienen que el estadio FIGO, el grado tumoral, la invasión miometrial, el estado de los receptores tumorales de progesterona, la edad, la presencia de diabetes mellitus, la afectación del espacio linfovascular y el tipo histológico se asociaba significativamente con la supervivencia global. En el análisis multivariante, el estadio FIGO, el grado tumoral, la invasión miometrial, el estado de los receptores tumorales de progesterona, y el tipo histológico se comportaban como factores independientes en la supervivencia global.

Si observamos detalladamente los datos mostrados en la tabla 58 podemos observar que el año en el que la mayoría de las pacientes muere se retrasa un año con respecto al de la recidiva tumoral: el 93,2% muere en los 4 primeros años mientras que el 90% de las recidivas se producen en los tres primeros años. Es lógico pensar que esta diferencia se debe a los tratamiento secundarios para el manejo de la recidiva tumoral, que como ya se ha explicado, pueden modificar la supervivencia global en oncología.

5.5.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de los factores de riesgo.

5.5.4.1. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del Estadio Quirúrgico de la FIGO.

El factor pronóstico más importante en el carcinoma de endometrio según los distintos estudios y el que más veces se relaciona con la recidiva tumoral y la muerte es el estadio de la enfermedad según la clasificación quirúrgica establecida por la FIGO. Este hecho es fácilmente explicable ya que en la propia estadificación quirúrgica se incluyen varias de las variables pronósticas que influyen en la supervivencia del carcinoma de endometrio: presencia de metástasis ganglionares, infiltración miometrial, grado de diferenciación tumoral y afectación del segmento uterino inferior.

Este hecho se confirma según los datos obtenidos en nuestro estudio ya que existe una clara disminución de la supervivencia libre de enfermedad según se incrementa el estadio de la enfermedad, siendo del 91% en el estadio I, del 76,5% en el estadio II y del 34,8% en los estadios III y IV, obteniendo que estas diferencias son estadísticamente significativas.

Incluso en estadios iniciales en los que el tumor se encuentra confinado al cuerpo uterino, los subgrupos determinados por la infiltración tumoral determinan una gran diferencia en el tiempo libre de recidiva tumoral pasando 97,3% en el estadio IA a un 79,3% en el estadio IC siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Pero donde se puede observar con mayor claridad la gran influencia del estadio tumoral en la supervivencia libre de enfermedad es al comparar pacientes con estadios locales (estadio I) frente a las pacientes diagnosticadas de enfermedad avanzada (estadio II, III y IV): la supervivencia libre de enfermedad es del 91% y del 52,5% respectivamente con diferencias significativas.

La confirmación de estos datos en nuestro estudio se ha mostrado en el análisis multivariante en el que el estadio FIGO se demostró como factor independiente para la supervivencia libre de enfermedad y se pudo establecer que la probabilidad de recidivar es más de 7 veces mayor en las pacientes con carcinoma de endometrio en estadios avanzados que en estadios iniciales.

En el estudio de Li [463] se muestra una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años por estadios del 94,9% en el estadio I, del 93,7% en el estadio II, del 62,8% en el estadio III y del 15,4%. En el análisis multivariante también confirmó que el estadio quirúrgico de la FIGO es un factor pronóstico independiente para la recidiva tumoral. Existen diferencias con respecto a nuestros datos; la supervivencia en estadio II de nuestra muestra es inferior a la mostrada por Li y que en su caso es muy similar al del estadio I. El porqué de esta diferencia tiene difícil explicación, ya que no sabemos el manejo quirúrgico exacto de sus pacientes ni si se administraron tratamientos adyuvantes y por lo tanto no podemos sacar conclusiones plausibles. En cuanto a los estadios III y IV, no existe realmente diferencia ya que en nuestro estudio, para poder realizar el análisis estadístico, fue necesario agrupar estos dos estadios por no disponer de suficientes casos en estadio IV. Al juntar ambos grupos se produce un empeoramiento relativo de los datos de las pacientes en estadio III y una mejoría relativa en el estadio IV. Muy probablemente nuestros datos sean similares a los aportados por este autor.

En el estudio de Steiner [464], en el que analiza la supervivencia global y libre de enfermedad en 181 pacientes con carcinoma endometrial, al igual que en el nuestro, demostró como el Estadio FIGO se comportaba como factor independiente en la supervivencia libre de enfermedad.

Fujimoto et al [478] en su estudio sobre 355 pacientes con estadios tumorales I-III encontraron que la supervivencia libre de enfermedad por estadios era del 95,5% en el estadio I, del 88,3% en el estadio II y del 67,8% en el estadio III. En cambio, en su caso aunque en el análisis univariante, el estadio FIGO si se comportaba como factor pronóstico para la recaída tumoral, en el análisis multivariante no se confirmaba como variable independiente. En este caso las diferencias de supervivencias pueden venir determinadas por el hecho de que este grupo administra quimioterapia a las pacientes de alto riesgo para recidiva siguiendo las indicaciones realizadas por el grupo de expertos de la GOG [413] por el cual se demuestra un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadios III-IV con quimioterapia adyuvante frente a radioterapia. Este tratamiento no se utiliza de rutina en nuestro centro por las características intrínsecas del servicio de radioterapia de nuestro hospital.

Hirai [477] analiza también los factores pronósticos relacionados con la supervivencia en el carcinoma de endometrio encontrado que en el estadio I existe una supervivencia libre de enfermedad del 94%, del 71% en estadio II y del 38% en el estadio

III. Estos datos son muy similares a los nuestros ya que además tienen prácticamente la misma distribución de carcinomas por estadios que nuestra población. En su análisis no incluyen el estadio FIGO como posible factor pronóstico de la supervivencia por lo que no tienen resultado al respecto.

Del mismo modo, la supervivencia global está claramente determinada por el estadio tumoral como ya demostró Kosary [360] en 1994 en su análisis de la base de datos del SEER con 41.120 pacientes con carcinoma endometrial. En nuestro estudio se observa un claro descenso de la supervivencia global con el incremento del estadio tumoral siendo del 90,2% en el estadio I, del 64,7% en el estadio II y del 37,5% en los estadios III y IV, encontrando estas diferencias estadísticamente significativas. Estos datos son similares a los publicados en la literatura. Existen variaciones puntuales que se pueden justificar por los diferentes tamaños muestrales o por los protocolos de tratamiento establecidos para cada estudio.

Li [463] tiene una supervivencia global a cinco años por estadios del 95,5% en el estadio I, del 93,7% en estadio II, del 65% en estadio III y del 15,4% en estadio IV. Las diferencias con nuestros datos posiblemente vienen determinadas por los motivos ya expuestos previamente.

Creasman [328], en cuyo estudio no distingue entre tipos histológicos al igual que en nuestra muestra, obtiene una supervivencia global por estadios a los cinco años similar a la de nuestro estudio con un 85% en estadios I, del 75% para el estadio II, del 45% para el estadio III y del 25% para el estadio IV.

Watari [463] en su serie obtiene una supervivencia algo superior, quizá debido a que somete a las pacientes a tratamiento adyuvante con quimioterapia: 97,5% en estadio I, 87,5% en estadio II, 85,2% en estadio III y 12,5% en estadio IV.

En nuestra muestra el 85,1% de las pacientes se diagnosticaron en estadio I de la enfermedad por ello resultaba fundamental analizar este subgrupo de manera independiente al resto. La supervivencia global fue del 97,3% en el estadio IA, del 89,7% en el estadio IB y del 82,8% en el estadio IC, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el estadio IA y IC y aproximándose mucho a la significación estadística entre los grupos IA y IB. Creasman tiene una supervivencia a los cinco años del 90,8% en estadio IA, del 91,1% en estadio IB y del 85,4% en estadio IC. Si analizamos y comparamos con detalle los resultados de ambos estudios podemos observar que en el

caso de nuestra muestra, la gran diferencia de supervivencia se produce en el estadio IA frente a los otros dos grupos, mientras que en el estudio de Creasman, esta diferencia es más acentuada entre los estadios IA y IB frente al IC. Basándose en estos resultados, la FIGO decidió unificar los estadios IA y IB ya que se les presupone una supervivencia similar. En nuestro estudio sí existe diferencia en la supervivencia global entre los estadios IA y IB aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa. La explicación a este hecho no es sencilla y se necesitaría un mayor tamaño muestral para confirmar o no estos resultados.

Donde se hace más patente el descenso de la supervivencia global es cuando comparamos las pacientes con estadio local, con una supervivencia del 90,2% frente a las pacientes con enfermedad avanzada que presentan una supervivencia del 48,8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El estadio FIGO en nuestro estudio además se demostró como factor pronóstico independiente de la supervivencia global en el análisis multivariante al igual que en el estudio de Steiner [464] que también consigue demostrar que el estadio FIGO se comporta como variable pronostica independiente de la supervivencia global en el carcinoma de endometrio. En nuestro análisis es casi 5 veces más frecuente la muerte en las pacientes con estadios avanzados de la FIGO que en aquellas pacientes con estadios iniciales. Este dato va en consonancia con lo publicado por Creasman y que se muestra en la tabla 11, ya que los hazard ratio que el halla son 4.4 (IC95% 3.4-5.8) para el estadio IIIA, de 7.3 (IC95% 4.8-10.9) para el estadio IIIB, de 6.2 (IC95% 4.7-8.2) para el estadio IIIC, de 14.0 (IC95% 9.2-21.2) para el estadio IVA y de 16.1 (IC95% 12.2-21.3) para el IVB.

Todo lo expuesto confirma que el estadio tumoral según la clasificación de la FIGO es una de las variables pronósticas más importantes actuando como factor pronóstico independiente tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la global.

5.5.4.2. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del Tipo Histológico.

La anatomía patológica del tumor es un factor pronóstico demostrado en el cáncer de endometrio. Se trata de una variable que en algunos estudios se comporta como un factor pronóstico independiente para la supervivencia global y libre de enfermedad como

el realizado por Steiner en 2003 [464]. Los subtipos histológicos células claras, serosopapilares o indiferenciados muestran una disminución de la supervivencia frente a los subtipos endometriode siendo por ello incluidos como variable para considerar a las pacientes que lo desarrollan como pertenecientes al grupo de alto riesgo de recidiva. Este hecho hace que, en nuestro hospital y siguiendo las recomendaciones de autores como Mariani [287], ante la presencia de estas histologías se realicen de entrada protocolos quirúrgicos que incluyan linfadenectomía pélvica y paraaórtica y omentectomía ya que existe mayor riesgo de afectación extrauterina, principalmente a nivel ganglionar. Además esta extensión fuera del útero no depende de la afectación miometrial ni del grado de diferenciación tumoral [334].

La supervivencia libre de enfermedad en nuestro estudio fue del 89,6% en el grupo con histología endometriode frente a un 61,9% en los tumores de histología de peor pronóstico con significación estadística. En el análisis univariante sobre la influencia de la histología tumoral sobre el tiempo libre de enfermedad se vió que es 5 veces más probable sufrir una recidiva cuando la histología es no endometriode. A pesar de los datos obtenidos en el análisis univariante por los que se deduce que la extirpe histológica actúa de manera determinante en la supervivencia libre de enfermedad, en el análisis multivariante la histología tumoral no se comporta como un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad y la global. Este hecho se puede explicar por la baja tasa de eventos de nuestra muestra (sólo 40 recidivas y 44 muertes) lo cual limita la potencia del estudio estadístico.

Si analizamos los datos de Li [463] vemos que en su población existe un mayor descenso en la supervivencia libre de enfermedad que en nuestra muestra, ya que si el tumor era endometriode era del 84,6% frente a los no endometrioides que fue del 20%. Este gran descenso en la supervivencia viene determinado por el bajo porcentaje de pacientes con tumores de histología desfavorable en su población: sólo un 1,9% de los casos. A pesar de este hecho, en su estudio el subtipo histológico sí actúa como factor independiente para la supervivencia libre de enfermedad posiblemente influido por la gran diferencia de supervivencia entre ambos grupos.

Hirai et al [477] en su estudio analiza la supervivencia libre de enfermedad según la histología, pero sólo compara la histología puramente endometriode frente a la de diferenciación escamosa, no encontrando diferencias entre ambos grupos. En nuestro estudio las pacientes con tumores con diferenciación escamosa fueron incluidas en el

grupo con subtipo escamoso ya que actualmente se considera que tienen supervivencias similares.

La supervivencia global fue del 87,2% en las pacientes con adenocarcinoma frente a un 66,7% en las pacientes con los subtipos histológicos de peor pronóstico con una con diferencias estadísticamente significativas. Wilson et al [331] en 1990, en un estudio en el que comparaban la supervivencia global de pacientes con carcinomas endometrioides frente a pacientes con histologías desfavorables incluyendo subtipos células claras, serosopapilares e indiferenciados obtenían un a supervivencia del 33% en este segundo grupo frente a un 92% del primero. En este análisis se incluyeron pacientes con carcinoma adenoescamoso ya que en ese momento se suponían de mal pronóstico. La gran diferencia de supervivencia en los carcinomas de mal pronóstico de nuestro estudio frente al de Wilson puede basarse en la realización sistemática de cirugías radicales en nuestro centro ante la presencia de estas histologías.

Las supervivencias a cinco años que muestra la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) [336] son más compatibles con la que presenta la muestra de nuestro estudio: 55% para los células claras, del 77% para los serosopapilares y un 77% para los carcinomas de estirpe endometrioide con grado 3.

Li [463], al igual que en la supervivencia libre de enfermedad, obtiene una gran disminución de supervivencia global condicionada por el bajo número de pacientes con subtipo desfavorable, siendo del 85,6% en carcinomas endometrioides y del 20% en no endometrioides. En su estudio también se demuestra que la histología del tumor es factor pronóstico independiente para la muerte.

Zaino et al [344] en su estudio de 1996 con 597 pacientes en estadios I y II obtuvieron los siguientes resultados en la supervivencia a 5 años: fue del 82,1% en carcinoma endometrioides, del 89,4% en carcinomas endometrioides con diferenciación escamosa, del 91,2% en los villoglandulares, del 67,7% en los células claras y del 55% en los serosos.

En cuanto al estudio de referencia de Creasman [328] de 2006 los datos son similares a los mostrados en nuestro estudio: la supervivencia global a 5 años en los tumores endometrioides fue del 83%, para los células claras del 62% y del 53% para los serosopapilares. Existe una ligera mejoría en la supervivencia global mostrada por nuestras pacientes en el subtipo endometrioide, 89% frente al 83% de Creasman que puede venir

determinada por aumento de los porcentajes de los estadios I, 85,1% en nuestro estudio frente a un 66,5% en el citado estudio.

El hazard ratio calculado en nuestra muestra para la supervivencia global en pacientes con extirpes de mal pronóstico fue de 3,39 quedando demostrado según nuestro datos que la probabilidad de muerte de las pacientes con extirpes histológicas células claras, serosopapilares o carcinomas indiferenciados es mayor que en las pacientes con subtipo endometriode, aunque, al igual que en el caso de la supervivencia libre de enfermedad, en el modelo multivariante no se demostró que fuera un factor independiente.

En definitiva, el tipo histológico tumoral es un factor determinante tanto para la supervivencia global como para el tiempo libre de recidiva en el carcinoma endometrial.

5.5.4.3. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del Grado Tumoral.

El grado de diferenciación endometrial es uno de los factores determinantes en la supervivencia del carcinoma de endometrio aunque es difícil establecer su grado de influencia como variable independiente en dicha supervivencia dada su íntima relación con otros factores: Creasman et al. demostraron que a menor diferenciación celular en el carcinoma de endometrio, mayor infiltración endometrial y por lo tanto mayor riesgo de metástasis ganglionares [328]. Por otro lado, Hanson et al [339] establecieron la relación entre la invasión del espacio linfovascular, factor pronóstico independiente para la supervivencia en el carcinoma de endometrio según distintos autores [340-343], y el grado de diferenciación tumoral encontrando que a menor grado de diferenciación, mayor afectación del espacio linfovascular. También se ha observado una mayor frecuencia de citologías peritoneales en cánceres con grado de diferenciación tumoral 3 [358].

Frente al hecho de que sea muy complicado establecer claramente la influencia del grado de diferenciación tumoral en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global debido a su íntima relación con otros factores determinantes, en nuestro estudio se demuestra como una variable pronóstica independiente para ambas

supervivencias según el estudio multivariante realizado al igual que en el estudio de Steiner [464]. Y no sólo eso, sino que además es el factor pronóstico independiente más importante a la hora de predecir la recidiva y/o la muerte de la paciente, por encima del estadio tumoral según los datos de nuestro estudio multivariante. Este hecho se ve confirmado por otros autores como Creasman que en 1987 [256] estableció que el riesgo relativo de recidiva de las pacientes con grado de diferenciación tumoral 3 es de 15, siendo el factor determinante de recurrencia más importante en ausencia de metástasis. En nuestra serie es casi 5 veces más probable que se produzca una recidiva tumoral cuando el grado de diferenciación es 2 que cuando es 1, y 7 veces más probable que haya recidiva si es de grado 3. Si lo comparamos con los datos hallados para el estadio tumoral en el que el hazard ratio en estadio tumoral avanzado era de 4,90, vemos como las pacientes con grado tumoral 3 tienen mayor probabilidad de recurrencia que las pacientes con estadios tumorales avanzados, aunque ambos factores se comportan como variables independientes. Esta gran influencia explica el gran descenso de la supervivencia libre de enfermedad según disminuye el grado de diferenciación tumoral siendo del 96,3% con grado de diferenciación tumoral 1, del 80,8% con grado 2 y del 66,7% con grado 3. En todos los casos existían diferencias estadísticamente significativas.

Li [463] muestra supervivencias libre de enfermedad prácticamente superponibles a las de nuestra población siendo del 99,0% con grado tumoral 1, del 82,8% con grado 2 y del 61,3% con grado 3. En su caso, al igual que en nuestro estudio, actúa como factor independiente confirmado según el estudio multivariante.

En el caso de Fujimoto [478] los datos son muy similares a los mostrados en nuestra población, con una supervivencia libre de enfermedad del 89,2% en tumores con grado 1-2 y del 64,4% con grado 3. En su análisis multivariante, el riesgo de recidiva cuando la paciente muestra un grado tumoral 3 es de 3,1, algo inferior al de nuestro estudio. Para Hirai [477] también es un factor de riesgo significativo para la recidiva tumoral.

La influencia del grado de diferenciación tumoral actúa, como ya hemos comentado, como un factor independiente determinante en la supervivencia global en el carcinoma de endometrio en nuestra serie de pacientes. El hazard ratio hallado en el análisis multivariante es de 3,54 en el grupo de pacientes con grado 2 frente al grupo con grado 1 y de 6,76 con grado 3 frente al grado 1. Por tanto, que el grado tumoral sea igual a 3 es también el mejor predictor para muerte en nuestras pacientes por delante del hecho de que las pacientes muestren un estadio tumoral avanzado, cuyo hazard ratio es de 4,95.

Es por ello que la supervivencia global se ve indiscutiblemente determinada por el grado de diferenciación tumoral siendo en nuestras pacientes del 95,6% con grado de diferenciación tumoral 1, del 82,1% con grado 2 y del 61,9% con grado 3. En todos los casos existían diferencias estadísticamente significativas.

Reisinger et al [491] llegaron a la conclusión de que el grado tumoral era el mayor predictor de la supervivencia, observándose una supervivencia a 5 años del 37% en las pacientes con carcinoma endometrial grado 3. Esta supervivencia es muy inferior a la mostrada en nuestras pacientes. El motivo es que el estudio de Reisinger analizaba exclusivamente carcinomas de endometrio en estadio II por lo que las supervivencias de ambos estudios no son comparables, pero si es interesante remarcar que obtuvo el mismo resultado que nosotros, siendo el grado tumoral el factor pronóstico más importante en la supervivencia.

En cambio los datos de Zaino [344] son prácticamente superponibles a los mostrados en nuestra muestra obteniendo una supervivencia relativa del 91,1% en tumores con grado 1, del 82% en tumores grado 2 y del 66,4% en tumores grado 3. En este estudio, el grado de diferenciación tumoral también se comportó como factor pronóstico independiente de la supervivencia en el carcinoma de endometrio según su análisis multivariante.

Muy similares, son los resultados de Li [463] en los que obtiene una supervivencia global a 5 años en pacientes con grado 1 de 100%, del 82,5% con grado 2 y del 64,1 con grado 3 comportándose como factor independiente en el análisis multivariante.

Creasman [328] observó que el grado de diferenciación tumoral era factor pronóstico independiente para la supervivencia global en el carcinoma endometrial junto con la invasión miometrial y la extirpe histológica.

A pesar de que efectivamente existen múltiples factores relacionados con el grado de diferenciación tumoral y que por ello pueden comportarse como factores de confusión a la hora de determinar el su grado de influencia en la supervivencia del carcinoma de endometrio, gracias al modelo constituido por el análisis multivariante queda demostrado que el grado de diferenciación tumoral se comporta como el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia tanto global como libre de enfermedad en el cáncer de endometrio en nuestras pacientes.

5.5.4.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la Invasión Miotriental.

La invasión miotriental en el carcinoma de endometrio también es un factor pronóstico para la supervivencia pero al igual que ocurre con el grado de diferenciación tumoral se encuentra en íntima relación con otras variables pronósticas, fundamentalmente con el propio grado de diferenciación tumoral y con la afectación del espacio linfovascular. Steiner [464] encontró una gran correlación entre la invasión miotriental y el estadio FIGO, el grado tumoral, el tipo de tumor, la edad y las metástasis ganglionares.

Los tumores bien diferenciados tienden a limitar su propagación a la superficie del endometrio siendo la diseminación al miotrio menos común. En las pacientes con tumores poco diferenciados, la invasión del miotrio ocurre con mayor frecuencia. A menudo, la invasión del miotrio es una indicación precursora de afectación de los ganglios linfáticos y de metástasis distales y, en algunos estudios, es independiente del grado de diferenciación [492].

Creasman et al [256] en su estudio de la GOG ya hablan de la gran interrelación existente entre estas dos variables estudiando la frecuencia de metástasis ganglionares pélvicas y paraórticas en relación con el grado histológico y la profundidad de invasión miotriental en 621 pacientes con carcinoma endometrial en estadio I. Hallaron que cuando los carcinomas grado 1 se limitaban al tercio interno del miotrio, la incidencia de ganglios pélvicos positivos fue inferior al 3% mientras que cuando las lesiones grado 3 afectaban al tercio externo, la incidencia de ganglios positivos fue del 34%. En el caso de los ganglios aórticos, los valores correspondientes fueron menos del 1% y del 23% respectivamente. Este mismo autor en 2006 [328], en el *FIGO 6th Annual Report*, analiza estos dos factores pronósticos encontrando que aunque están íntimamente relacionados, al aumentar de manera conjunta aumentan el número de metástasis ganglionares, también actúan de manera independiente: Sin considerar el grado tumoral, cuando no existía invasión miotriental, el porcentaje de afectación de los ganglios pélvicos era del 1.81%, paraaórticos del 0.17% y de ambos del 0.60%, mientras que invasiones superiores al cincuenta por ciento nos encontramos afectación del 18.41% de los pélvicos, 1.56 % de los paraaórticos y 6.14% de ambos.

En nuestra serie tanto la supervivencia libre de enfermedad como la global se vieron determinadas por la profundidad de la invasión del miometrio aunque en el modelo del análisis multivariante no se incluyó a pesar que en otros estudio de la literatura [328,464] sí se comporta como variable pronóstica independiente para la supervivencia del cáncer de endometrio. Este hecho se explica por la baja tasa de eventos adversos en nuestra muestra lo que condiciona un modelo multivariante con una importante restricción de variables. Muy probablemente, dados los resultados obtenidos en el análisis univariante, si el número de pacientes de la muestra aumentara, se podría demostrar que se trata de un factor independiente.

En el análisis univariante mostrado en la tabla 86 sobre la influencia de la profundidad de invasión miometrial en la supervivencia libre de enfermedad se observó como las pacientes con una invasión mayor al 50% tienen una probabilidad mayor de 3 veces de recurrencia en comparación con las que infiltran menos del 50%. Analizando los datos mostrados en la 35 existe un claro aumento de la recidiva tumoral en aquellas pacientes con infiltración miometrial mayor de 50% con respecto al resto de las pacientes obteniendo una supervivencia libre de enfermedad del 68,5% en el grupo con infiltración de la mitad externa, del 91,6% con infiltración en la mitad interna y del 96,2% en las que el tumor sólo afectaba al endometrio.

Estos datos hallados en nuestras pacientes, son muy similares a los encontrados por Li [463] en los que la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con invasión miometrial menor a la mitad era del 96,6% y del 64,2% con invasión de la mitad externa. Según su análisis multivariante, la invasión miometrial se comporta como factor pronóstico independiente en el carcinoma endometrial.

Fujimoto [478] también encuentra esta variable como independiente en su estudio multivariante con un probabilidad de recidiva aumentada en 2,8 veces en las pacientes con invasión mayor del 50% del miometrio (HR= 2,8; IC95 1,1 – 7,6) muy similar al nuestro de 3,37 en el estudio univariante.

Hirai [477] cataloga la invasión miometrial como un factor pronóstico fundamental en la supervivencia libre de enfermedad en el carcinoma de endometrio.

En el caso de la mortalidad global, en el grupo que infiltra más del 50% del miometrio fue significativamente superior observado que la probabilidad hallada en el análisis univariante para muerte se ve incrementada en más de 2 veces en el grupo con

infiltración de la mitad externa del miometrio frente al resto de pacientes. La supervivencia global fue del 96,2% en el grupo que no infiltraba, de 85,2% en el grupo con infiltración menor al 50% y de 71,9% en el grupo que infiltraba más del 50% del miometrio. Estos datos son similares a los publicados en la literatura por los distintos autores como en el estudio de Zaino [344] cuyas supervivencias son del 92,9% sin infiltración, del 87,6% si la infiltración es superficial, del 84,5% si afecta a la mitad del miometrio y del 62,6% si afecta a más de la mitad. Este autor halla el riesgo relativo de muerte si existe afectación profunda del miometrio en 3.

Li [463] establece dos grupos de infiltración miometrial, menor del 50% con una supervivencia global del 94,6% y mayor del 50% con una supervivencia del 64,9% siendo esta diferencia estadísticamente significativa según el análisis multivariante. Su supervivencia cuando infiltra el tercio externo del miometrio es levemente inferior a la mostrada por nuestra población a pesar de mostrar supervivencias superiores según en los estadio FIGO. Estas diferencias entre ambas muestras posiblemente se deban a otros factores asociados como el grado tumoral o la infiltración del espacio linfovascular.

A pesar de que en el análisis multivariante de nuestro estudio no se ha demostrado que la infiltración miometrial se comporte como factor pronóstico independiente, en el estudio univariante si se comporta una variable determinante para la supervivencia libre de enfermedad y global en nuestro grupo de pacientes.

5.5.4.5. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la Invasión del Espacio Linfovascular.

La afectación del espacio linfovascular es un factor de riesgo para afectación ganglionar y para recidiva tumoral según distintos autores [289, 340, 342, 343, 463, 478, 497-499]. También se ha demostrado como factor determinante en la supervivencia global en otros estudios [344,463,497]. Al igual que otras variables que pueden influir en la supervivencia del carcinoma endometrial está en íntima relación con otros factores determinantes, fundamentalmente con la profundidad de la invasión miometrial y el grado de diferenciación tumoral. Por ello, y como ya ocurre con estas variables, resulta complicado establecer claramente la influencia que tiene sobre la recidiva tumoral y la muerte en las pacientes con cáncer endometrial.

Un problema importante que nos hemos encontrado en nuestro estudio ya comentado previamente, es la baja tasa de pacientes con estudio anatomopatológico sobre la pieza quirúrgica de la posible afectación del espacio linfovascular. En la muestra analizada existe afectación del espacio linfovascular en el 12% de las pacientes. Dicha cifra, aunque se aproxima a la mostrada por otros autores como Li [463] con un 7,7% o Zaino [344] con un 15,5%, es muy inferior a la mostrada por la mayoría de estudios. Fujimoto [478] encuentra afectación en el 34,6% de sus pacientes. Briët et al. [498] la hallan en el 25,6%, dato muy similar al de Hirai [477] con un 25%. El hecho de que el porcentaje de afectación linfovascular de nuestra serie sea bajo puede ser debido a que no ha sido sistemáticamente analizado en el estudio anatomopatológico y por lo tanto es posible que algunas de las pacientes catalogadas como no afectas o desconocido realmente sí tengan afectación del mismo. A pesar de lo comentado, una vez analizados los datos de supervivencia tanto global como libre de enfermedad observamos que ambas supervivencia del grupo de pacientes en las que catalogamos la invasión linfovascular como *desconocida* se asemejan mucho a las mostradas por las pacientes sin afectación del espacio linfovascular: supervivencia libre de enfermedad del 88,7% si era negativa y del 89,7% si era desconocida; supervivencia global del 89,3% si era negativa y del 87,9% si era desconocida. Estos datos indican que la mayoría de las pacientes en las que se desconocía este dato muy probablemente no tenían afectación del espacio linfovascular por lo que la cifra de un 12% de afectación linfovascular debe ser muy aproximada a la real y como tal será tratada en nuestro análisis posterior.

En nuestra serie la afectación del espacio linfovascular es determinante en la supervivencia libre de enfermedad y global, comportándose como factor pronóstico en ambos casos según los resultados del análisis univariante.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 41,7% en las pacientes con afectación franca del espacio linfovascular frente al grupo con afectación negativa o focal que fue del 88,9%. La probabilidad de recidiva se ve incrementada en casi 5 veces en las pacientes con tumores que invaden el espacio linfovascular frente a las que no.

Estos datos concuerdan con los mostrados en la literatura. Li [463] muestra una supervivencia libre de enfermedad en del 87,7% sin afectación y del 30% cuando se invadía el espacio linfovascular. Las diferencias de supervivencia con nuestra muestra probablemente viene determinada a las diferencias en el porcentaje de pacientes con afectación del espacio linfovascular: 12% en nuestra población y 7,% en la del autor. La

probabilidad de recidiva en el estudio de Fujimoto [478] cuando existe afectación del espacio linfovascular es de 3,1 (IC95% 1,1 – 9,3; $p < 0,0001$). El riesgo relativo es algo superior en nuestra población y probablemente viene condicionado por el hecho de que en su estudio el hazard ratio es hallado a través de un análisis multivariante y por lo tanto es más ajustado al de nuestros datos. En nuestro análisis multivariante la invasión del espacio linfovascular no se comportó como un factor determinante independiente para la supervivencia global.

Tampoco en el análisis multivariante de la supervivencia global de nuestra muestra se comportó como variable independiente. A pesar de ello, sí que se demuestra como un factor de gran peso según nuestros datos. La probabilidad de muerte era de casi 4 veces mayor en el grupo con invasión del espacio linfovascular y así se puede observar la gran influencia en la supervivencia global pasando de un 89,3% en las pacientes sin afectación a un 50% en las pacientes con invasión.

Abeler et al. [342] en su revisión de 1974 casos informaron de un índice de supervivencia a los cinco años de 83.5% para pacientes sin invasión vascular demostrable frente a un 64.5% en las que sí existía. Zaino et al. [344] hallan una supervivencia global a cinco años de 85,8% cuando no existe invasión y del 60,9% cuando sí existe. Li [463] tiene una supervivencia del 88,8% sin afectación y del 30% con afectación. Como se puede observar existe una gran variación en los datos de los distintos autores aunque en todos se coincide en la gran importancia de la afectación del espacio linfovascular en la mortalidad del carcinoma de endometrio.

En el estudio de la GOG, la invasión del espacio vascular conlleva un riesgo relativo de muerte de 1.5 [344], algo inferior al mostrado en nuestros datos.

A pesar del bajo porcentaje de pacientes con afectación del espacio linfovascular en nuestra serie, esta variable se ha demostrado determinante tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global en nuestras pacientes.

5.5.4.6. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la Edad.

La edad es considerada por la mayoría de autores como un factor de riesgo independiente en el carcinoma endometrial. En distintos estudios se ha demostrado que a

mayor edad a la hora del diagnóstico mayor porcentaje de invasión miometrial profunda, mayor grado tumoral y estadios tumorales más avanzados [345,349-352]. Algunos autores apuntan la posibilidad de que a las pacientes de mayor edad se las someta a tratamientos menos agresivos por lo que aumentaría la probabilidad de recidiva [350-352], pero este hecho es rebatido por expertos que apuntan que con el mismo tratamiento las pacientes de mayor edad tienen supervivencias menores a las jóvenes [280].

Durante nuestro análisis de la edad como variable pronóstica de la supervivencia global y libre de enfermedad constatamos que al tratar la edad de manera categórica formando grupos arbitrarios, < 50 años, de 50-70 años y > 70 años no existían diferencias entre dichos grupos, pero cuando se consideraba la edad como variable continua, que es más correcto desde el punto de vista estadístico, se constató que sí se comportaba como un factor pronóstico tanto de recidiva como de muerte: se determinó que en promedio por cada incremento de 1 año hay 1,05 veces más riesgo de recidiva tumoral y 1,07 veces más riesgo de muerte. Estos datos apuntan a que la edad influye directamente en la supervivencia del carcinoma de endometrio.

A pesar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos realizados en nuestro estudio, si se puede comprobar una disminución de la supervivencia global: 90.9% en el grupo de edad menor de 50 años, 88,1% en el grupo de edad de 50 a 70 años, y 72,7% en el grupo con edad superior a 70 años.

Los datos de nuestro estudio van en consonancia con lo publicado por otros autores como Zaino que en el estudio para la GOG [344] encuentra que la supervivencia global disminuye con la edad: 96.3% en menores de 40 años, 87.3% de 51 a 60 años, 78% de 61 a 70 años, 70.7% de 71 a 80 años y 53.6% en mayores de 80 años de edad. Se calculó el riesgo relativo de muerte para cada grupo de edad con la edad de 45 años como punto de referencia arbitrario: 2.0 a los 55 años, 3.4 a los 65 años y 4.7 los 75 años de edad. Kosay et al [360] estableció que la edad era un factor pronóstico para la supervivencia global.

Steiner [464], estableciendo dos grupos con punto de corte en los 60 años, sólo encuentra diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en el análisis univariante, no confirmándose en el multivariante. En la supervivencia libre de enfermedad no hubo diferencias entre los dos grupos.

En cambio existen diferentes estudios que no encuentran la edad como variable pronóstica de la supervivencia en el carcinoma de endometrio: Li [463] divide su población en mujeres menores de 60 y con 60 o más años y no encuentra diferencias ni en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad, al igual que Hirai [477] que la divide en menores de 56 y con 56 o más años y no encuentra diferencias en la supervivencia libre de enfermedad.

Según los resultados de nuestra población, la edad se comporta como factor pronóstico tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la global.

5.5.4.7. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la realización de linfadenectomía.

La linfadenectomía en el carcinoma de endometrio es uno de los grandes debates de los expertos a nivel mundial. Como ya se ha comentado, no existe consenso entre los diferentes autores de en qué casos debe realizarse linfadenectomía, cuando ha de realizarse linfadenectomía paraórtica o qué grado de radicalidad debe aplicarse. Tampoco existe acuerdo sobre el número de ganglios necesarios para considerarla adecuada.

Tanto la Society of Gynecologic Oncologist (SGO) como el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan que se haga, para una mejor orientación terapéutica posterior [500,501]. Otros autores ya comentados previamente se guían por los factores de riesgo para recidiva y metástasis ganglionar para determinar que pacientes deben ser subsidiarias de la misma.

Los que defienden la cirugía de estadificación completa incluyendo la linfadenectomía para todas las pacientes, justifican la misma en base a que es la manera más exacta de conocer el estado de la enfermedad y por consiguiente poder definir mejor su pronóstico, establecer la terapia complementaria más adecuada, reducir los tratamientos innecesarios, con la consiguiente reducción de la morbilidad, disminuir la recidiva retroperitoneal y que al relacionarse con una mayor supervivencia se cree que pueda tener un valor terapéutico.

Kilgore et al [502] en 1995 realizaron un estudio para valorar el efecto terapéutico de la linfadenectomía en el carcinoma de endometrio en 649 pacientes. Establecieron tres grupos: en uno realizaban muestreo ganglionar de múltiples zonas pélvicas (media de

ganglios de 11), en otro se realizaba muestreo de ganglios de una zona limitada (media de 4 ganglios) y otro en el que no se realizaba linfadenectomía. Entre los grupos no existían diferencias en cuanto a los factores de riesgo (grado tumoral, invasión miometrial, metástasis anexiales, afectación cervical y hallazgos citológico positivo). A las pacientes se les administró radioterapia adyuvante según los factores de riesgo. Tras tres años de seguimiento el grupo con muestreo más amplio obtuvo supervivencias significativamente superiores, tanto en pacientes de alto riesgo como de bajo riesgo, concluyendo que con la linfadenectomía se obtenían un claro efecto terapéutico. Donde parece que la linfadenectomía puede realmente tener un efecto terapéutico es en pacientes con ganglio positivos y o incluso en ganglios con micrometástasis [503].

Por el contrario, los que se oponen a la realización de la linfadenectomía en todos los casos, lo hacen en base a varios hechos como la baja incidencia de afectación ganglionar en los estadios I de bajo riesgo de metástasis, muchos autores no reconocen el beneficio terapéutico de la linfadenectomía, y el más importante de todos, la reciente aparición de una revisión de la Cochrane [490] basada en dos estudios prospectivos: el estudio ASTEC de Kitchener en 2009 [286] y el estudio de Panici en 2008 [293]. Esta revisión concluye: *“No se encontraron pruebas de que la linfadenectomía disminuya el riesgo de muerte o de recidiva de la enfermedad en comparación con ninguna linfadenectomía en mujeres con enfermedad en presunto estadio I. Las pruebas sobre los eventos adversos graves indican que las mujeres a las que se les realiza linfadenectomía tienen mayor probabilidad de presentar morbilidad sistémica relacionada con la cirugía o formación de linfedema o linfoquistes”*.

Sin embargo, estos dos estudios han sido ampliamente criticados por sus serias deficiencias metodológicas, de las que quizás la más importante es que ambas investigaciones fueron hechas en pacientes con solo un 9-13 % de riesgo de afectación linfática y es poco probable que la linfadenectomía muestre beneficios a menos que se estudie un grupo de pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionar.

Kitchener et al. [286] en el estudio ASTEC encontraron una supervivencia global del 86,4% a cinco años y una supervivencia libre de enfermedad del 87,7%.

Panici et al. [293] supervivencia global del 89,7% y una supervivencia libre de enfermedad del 84,9%.

Chan [288] que analiza 39.396 mujeres con cáncer de endometrio de la base de datos del US National Cancer Institute que compara 12.333 pacientes en las que se había realizado cirugía de estadificación que incluía linfadenectomía, con 27.063 sin linfadenectomía, observó que la supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5 años era significativamente mayor en el grupo con linfadenectomía para los estadios II, III y IV, pero no para el estadio I. Sin embargo, el análisis del subgrupo de estadios I demostró una supervivencia significativamente mayor en los tumores poco diferenciados cuando se les había realizado linfadenectomía, 90 % frente a 85 %.

Nuestro grupo de trabajo, como ya se ha comentado, realiza linfadenectomía pélvica en las pacientes con riesgo intermedio y alto de recidiva tumoral y en pacientes en las que durante la exploración quirúrgica se observen ganglios aumentados de tamaño. La linfadenectomía paraórtica se realiza en pacientes incluidas en el grupo de alto riesgo de recidiva tumoral.

Si analizamos los datos obtenidos en nuestra población podemos observar que no han existido diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias dependiendo de la realización o no de linfadenectomía: la supervivencia libre de enfermedad en nuestra población fue del 82,6% en el grupo con linfadenectomía y del 88,7% sin linfadenectomía mientras que la supervivencia global fue del 85,3% si se realizó linfadenectomía y del 82,5% sin linfadenectomía.

La escasa variación sugiere una correcta selección de las pacientes para la realización de linfadenectomía en nuestra población apoyando la teoría por la cual la linfadenectomía debe restringirse a aquellas pacientes con factores de riesgo de metástasis ganglionares y/o de recidiva tumoral. Apoyando esta afirmación, en las tablas 44 y 72 podemos observar como no existen diferencias en las supervivencias entre las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía y las pacientes que sí se les realizó y el resultado del estudio ganglionar fue negativo.

5.5.4.8. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la Afectación Ganglionar.

Las metástasis ganglionares en el carcinoma de endometrio están representadas en el estadiaje quirúrgico de la FIGO en el estadio IIIC. Por lo tanto, es innegable la influencia fundamental de esta variable pronóstica en la supervivencia de las pacientes con cáncer endometrial.

En la última modificación del estadiaje de la FIGO, se ha subdividido el estadio IIIC en dos grupos: 1) con afectación de los ganglios pélvicos y 2) con afectación de los ganglios paraórticos. Todo et al. [503] al analizar la eficacia de esta subdivisión llega la conclusión de que puede ser eficaz para determinar el pronóstico de estas pacientes y confirma el estado ganglionar como factor pronóstico independiente para la supervivencia global.

Nuestros datos confirman que las metástasis ganglionares son factores pronósticos de la supervivencia en el carcinoma de endometrio con una probabilidad aumentada de recidiva en 2 veces y de muerte en 3. La supervivencia libre de enfermedad pasa de un 80,1% en las pacientes con ganglios negativos a un 41,7% con ganglios positivos. La supervivencia global es del 89,8% con ganglios negativos y del 38,5% con ganglios positivos. El estudio del estado ganglionar se excluyó del análisis multivariante debido a su participación en el estadio FIGO. Las cifras mostradas son similares a las presentadas por otros autores:

Li [463] encuentra una supervivencia libre de enfermedad del 88% sin afectación y del 31,8% con afectación y una supervivencia global del 88,7% con ganglios negativos y del 36,4% con ganglios positivos.

Creasman et al. [328] presentan una supervivencia global a cinco años con afectación ganglionar del 57,3% con un hazard ratio de 6.2 (IC95% 4,7 – 8,2).

Fujimoto [478] encuentra que la positividad de los ganglios pélvicos y/o paraórticos actúan como variables pronósticas de la supervivencia libre de enfermedad, siendo la afectación ganglionar pélvica un factor independiente para la recidiva con un hazard ratio de 3,9 (IC95% 1,4 – 10,8).

5.5.4.9. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del tratamiento Quirúrgico Insuficiente y con persistencia de Residuo Tumoral tras cirugía.

En el carcinoma de endometrio al igual que en el de ovario es fundamental la realización del máximo esfuerzo terapéutico en la cirugía primaria sobre todo en estadios avanzados.

En el estudio estadístico se analizaron estas variables de manera independiente aunque están íntimamente relacionadas ya que el grupo de pacientes con residuo tumoral tras cirugía se trata de un subgrupo dentro del considerado con tratamiento insuficiente. Los criterios para incluir a cada caso en los grupos se muestra en el apartado correspondiente del material y métodos. En nuestro grupo de trabajo se consideraron como cirugías subóptimas aquellos casos pertenecientes a los grupos de riesgo intermedio y alto de recidiva y que no se realizó linfadenectomía de estadiaje. Estas pacientes recibieron radioterapia como tratamiento suplementario. Lógicamente, y aunque se incluyan en el mismo grupo, la supervivencia de las pacientes con residuo tumoral tras cirugía se prevee menor por lo que los datos estadísticos se verán alterados por este hecho.

En nuestra población no se pudo realizar cirugía completa desde el punto de vista oncológico en 21 pacientes por los motivos mostrados en la tabla 24. Estas pacientes mostraron una supervivencia libre de enfermedad del 81,4% frente al 86,5% con tratamiento quirúrgico completo. La supervivencia global fue del 42,9% en las pacientes con tratamiento insuficiente y del 87,4% con tratamiento quirúrgico completo.

En el subgrupo de pacientes con residuo tumoral tras la cirugía, la supervivencia libre de enfermedad fue del 40% y del 86,2% cuando no existía. La supervivencia global fue del 20% entre las pacientes con residuo tumoral y del 85,2% en las que no existía.

La gran diferencia entre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global se debe a que entre estas pacientes existen casos que no se consideraron curados por lo que no entraron en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad ya que no sería recidivas sino persistencia de la enfermedad. Estas mismas pacientes sí entraron en el análisis de la supervivencia global produciendo un descenso en la misma.

Según los diferentes estudios publicados, la supervivencia es claramente inferior en aquellas pacientes en las que no se consigue la extirpación completa del tumor. En el

metaanálisis realizado por Barlin et al. [504] sobre la influencia de la citorreducción primaria en pacientes con carcinomas avanzados o recurrentes de endometrio en la supervivencia se determinó que cada paciente incrementa su supervivencia en 9,3 meses si se conseguía cirugía completa.

Existen varios estudios que analizan el impacto de la cirugía citorreductora en estadios avanzados de carcinoma de endometrio. Lambrou et al. [505] analizaron la supervivencia en 86 pacientes con estadios IIIc y IV. Comprobaron que la supervivencia global era de 6,7 meses en pacientes con cirugía subóptima y de 17,8 meses con cirugía óptima con diferencia estadísticamente significativa. También observaba mayor morbilidad en las pacientes sin tratamiento quirúrgico insuficiente.

Ayhan et al. [506] considerando como subóptima una cirugía con residuo tumoral \geq 1cm en pacientes con estadio IVb, observaron que la supervivencia era de 10 meses con citorreducción subóptima y de 25 meses con cirugía óptima. Además determinaron que en pacientes con cirugía óptima sin tumor visible la supervivencia era de 48 meses frente a los 13 meses de las pacientes con tumor.

Ueda et al. [507] en 33 casos con estadio IVb consiguieron citorreducción en 30 casos observaron un hazard ratio de 10.4 (IC 95% 1.27-84.70, $p = 0.030$) en el grupo con residuo tumoral ≥ 2 cm y de 16.92 (IC 95% 1.41-203.09, $p = 0.026$) en el grupo con residuo tumoral < 2 cm.

En resumen, como era lógico la supervivencia libre de enfermedad y global disminuyen en aquellas pacientes en las que no se ha podido completar el protocolo quirúrgico completo y en aquellas en las que a pesar de realizarse el mismo no se consiguió extirpar todos los implantes dejando residuo tumoral.

5.5.4.10. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la Vía de Abordaje: Laparotomía versus Laparoscopia.

En las últimas dos décadas la cirugía mínimamente invasiva en la ginecología oncológica ha pasado de ser una cirugía experimental en manos de individuos especialmente habilidosos en laparoscopia a ser un abordaje que muchos consideran el estándar para el tratamiento de patologías ginecológicas seleccionadas. Hoy en día la el

abordaje laparoscópico del carcinoma de endometrio se ha convertido en la vía preferida por la mayoría de cirujanos oncológicos.

El nivel de radicalidad es similar a la laparotomía clásica aportando ventajas como son el descenso del sangrado perioperatorio, menor número de complicaciones mayores, una mejor recuperación postoperatoria y una mayor precisión en las técnicas de preservación nerviosa [257,305-324,508-512]. Sus detractores apuntan hacia un mayor tiempo operatorio aunque en manos de cirujanos laparoscopistas expertos los tiempos quirúrgicos son similares a la técnica abierta [327]. Una contraindicación clásica era la obesidad de la paciente pero varios estudios demuestran que estas pacientes se benefician de la vía laparoscópica [327,510].

Algunos autores han demostrado que desde el punto de vista costo efectivo la histerectomía total vía laparoscópica frente a la laparotómica es superior debido a un menor número de complicaciones mayores [511].

Desde el punto de vista de la supervivencia y del control de la enfermedad en el carcinoma de endometrio según la realización de técnicas laparoscópicas o por laparotomía existe poca evidencia de alta calidad proveniente de series de casos y estudios de casos emparejados que aclare este tema. La mayoría de los estudios que analizan la supervivencia en pacientes con abordaje laparoscópico incluyen un número bajo de pacientes y el tiempo de seguimiento es corto. Además se tratan de estudios retrospectivos no randomizados. El estudio planteado por la GOG denominado LAP-2 que compara ambas vías de abordaje ha presentado los resultados preliminares demostrando que la laparoscopia es superior en términos de calidad de vida y recuperación con un menor número de complicaciones precoces [508] pero aún no se tienen datos sobre la supervivencia de las pacientes en función de la vía de abordaje.

Supervivencia libre de enfermedad: 87,7% en la vía laparoscópica y del 80% vía abdominal. $p=0.11$. En el estudio univariante, la vía de abordaje no se comportó como variable predictora de recidiva o de muerte.

Supervivencia global: 87,2% laparoscópico y 80,5% vía laparotómica. $p= 0,153$.

En la mayoría de los estudios en los que se comparan la supervivencia entre la técnica abierta y la laparoscópica se trata de estudios con estadios iniciales. En ellos se observa que se mantiene similar en ambos abordajes al igual que en nuestra población aunque tienen supervivencias superiores debido a que en nuestra muestra no se realizaron

subgrupos por estadios. En su análisis univariante tampoco se mostró como variable predictora de recidiva ni muerte. Ghezzi et al. [512] en su estudio de 2010 analizaban de manera prospectiva los resultados de 117 pacientes consecutivas con carcinoma de endometrio en las que se realizó abordaje laparoscópico y que compararon con los resultados de una cohorte histórica de 122 pacientes con abordaje laparotómico. La supervivencia libre de enfermedad a los tres años fue del 91,4% con laparoscopia frente a un 88,5% con laparotomía no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,52$). La supervivencia global fue del 94,0% con laparoscopia frente a un 93,4% con laparotomía sin diferencias estadísticamente significativas ($p=1,0$). Las supervivencias que encuentran son superiores a las mostradas por nuestras pacientes debido a que la supervivencia está calculada a tres años y no a cinco años como en nuestro estudio por lo que los resultados no son comparables además del hecho ya comentado de que analizan exclusivamente estadios iniciales.

Zapico et al. [315] con 38 pacientes con laparoscopia frente a 37 con laparotomía encontraron una supervivencia libre de enfermedad del 81,6% en el primer grupo frente al 81,1% del segundo. La supervivencia global fue del 90% y 92% respectivamente.

Nezhat et al. [513] con 67 abordajes laparoscópicos frente a 127 laparotómicos mostró una supervivencia libre de enfermedad del 88,5% en el primer grupo y del 85% en el segundo. En la supervivencia global hallaron un 100% por laparoscopia y un 97% por laparotomía.

Kaglogiannidis et al. [514] con 69 pacientes con tratamiento laparoscópico y 100 con tratamiento clásico mostraron una supervivencia libre de enfermedad del 91% en el primer grupo y del 84% en el segundo, y una supervivencia global del 93% y del 86% respectivamente.

Tozzi et al. [322] con 63 pacientes por laparoscopia y 59 con laparotomía encontraron una supervivencia libre de enfermedad del 87,4% y del 91,6% respectivamente y una supervivencia global del 82,7% y 86,5%.

Malzoni et al. [515] con 81 laparoscopias frente a 78 técnicas abiertas mostraron una supervivencia libre de enfermedad del 91,4% y del 88,5%, y una supervivencia global del 93,2% y del 91,1%.

Zullo et al. [516] con 40 pacientes con laparoscopia frente a 38 pacientes con laparotomía hallaron una supervivencia libre de enfermedad del 80% y del 83,6% respectivamente, y una supervivencia global del 82,5% y del 84,2%.

En resumen y a falta de estudios de mayor peso estadístico, hoy en día, como apoyan los datos de nuestro estudio, la laparoscopia consigue la misma supervivencia que la laparotomía con una disminución de los efectos adversos del acto quirúrgico.

5.5.4.11. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función del Tratamiento Adyuvante: Radioterapia y Quimioterapia.

La radioterapia como tratamiento adyuvante en el carcinoma de endometrio es una de las armas fundamentales para el control de la enfermedad fundamentalmente a nivel local. Gracias a la estadificación quirúrgica hoy en día se ha conseguido adaptar mejor el tratamiento radioterápico a las necesidades concretas de cada paciente. Con alguna excepción, el tratamiento seguido por nuestro grupo de trabajo está basado en los grupos de riesgo de recidiva optando por la abstención de tratamiento adyuvante en el grupo de pacientes de bajo riesgo, por la braquiterapia en el grupo de riesgo intermedio y por la radioterapia combinada (externa + braquiterapia) en las pacientes con alto riesgo de recidiva.

Durante el análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio se ha constatado la gran dificultad que entraña el intentar comparar dichos resultados con los estudios planteados en la literatura debido a la diversidad de criterios de los distintos autores a la hora de seleccionar los grupos a comparar. Debido a que el tratamiento radioterápico planteado en nuestra unidad es cada vez más individualizado e intentar agrupar a las pacientes se convierte en misión casi imposible, aceptamos la premisa de que intentar extraer conclusiones definitivas a partir de nuestras cifras y darles una explicación plausible desde la perspectiva de dichos estudios no sería adecuado. A pesar de este hecho hemos intentado arrojar luz a los datos obtenidos en este estudio.

Las pacientes con tumores en estadio IA y IB con grado tumoral 1 o 2 tienen un pronóstico excelente por lo que este grupo no necesita radiación adyuvante. Carey et al. [517] informaron de 227 pacientes pertenecientes al grupo antes comentado a las que se les realizó un seguimiento sin radiación encontrando una tasa de supervivencia sin

recidiva a 5 años del 95%. Fanning et al. [518] compararon la cirugía con radiación adyuvante (136 casos) con la cirugía por sí sola (52 casos) en pacientes con adenocarcinomas en estadio I, grado 2 de subtipo histológico favorable y con infiltración miometrial menor de un tercio. La tasa de supervivencia global a 5 años para la cirugía con radiación fue del 94% y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 97,8%. La tasa de supervivencia global a 5 años para la cirugía sola fue del 98% y la libre de enfermedad del 98,1%.

En nuestra serie, las pacientes no sometidas a radioterapia fueron 142 que son las pertenecientes a este grupo. En ellas se encontró una supervivencia global a 5 años del 90,1% y una supervivencia libre de enfermedad del 92,9%. El descenso en las cifras con respecto a los estudios previamente comentados es debido a que en nuestro análisis se incluyen 18 pacientes a las que no se les realizó tratamiento complementario a pesar de su indicación. Los motivos por los que no se completó el tratamiento se muestran en la tabla 25.

La braquiterapia vaginal reduce la incidencia de recurrencia en la cúpula. Su indicación inicial era aquellas pacientes pertenecientes al grupo de riesgo intermedio. Las guías de la NCCN plantean la posibilidad de usar radioterapia externa, braquiterapia o incluso ambas en este grupo de pacientes [397, 399]. En nuestro equipo de trabajo, este grupo suele tratarse con braquiterapia aunque el tratamiento se individualiza para cada caso administrando radioterapia externa en el caso de que no se haya realizado linfadenectomía de estadiaje o se presenten datos que hagan sospechar un peor pronóstico aunque no se incluyan entre los factores clásicos para su clasificación en pacientes de riesgo intermedio.

Existen varios ensayos prospectivos en fase III que evalúan el papel de la radioterapia adyuvante en el carcinoma endometrial con riesgo intermedio de recidiva [340,400-402] demostrando que mejora el control local de la enfermedad pero sin incrementar significativamente la supervivencia. Así, en el estudio PORTEC-1 [400], demostró que no existían beneficios en la supervivencia global en las mujeres con radioterapia externa con enfermedad de riesgo intermedio, pero sí se evidenció una reducción de las recidivas pélvicas en el grupo de pacientes irradiadas. El estudio GOG 99 [401], 392 mujeres con carcinoma catalogado de riesgo intermedio de recidiva fueron asignadas de manera randomizada a radioterapia externa versus no tratamiento tras cirugía (histerectomía con doble anexectomía, lavado peritoneal y muestreo selectivo

ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos). En el brazo con radioterapia, se reducía significativamente la tasa de recurrencias pélvicas y vaginales (3 frente 12% en los primeros 2 años) pero no demostró mayor supervivencia global a los 4 años (92 frente 86 %).

El problema que tiene la utilización de la radioterapia externa es la toxicidad asociada a la misma, sobre todo la gastrointestinal, que se produce en un 60% de las pacientes con radioterapia pélvica [280]. En el GOG 99 se encontraron complicaciones gastrointestinales graves en el 8% de las pacientes.

El ensayo PORTEC-2 incluye 427 pacientes con carcinoma endometrial riesgo intermedio-alto que se randomizan hacia radioterapia externa o braquiterapia [407]. Tras un seguimiento medio de 36 meses, las recurrencias vaginales fueron similares (2 versus 1%), aunque las recurrencias pélvicas se incrementaron en el grupo con braquiterapia (0.6 versus 3.5%). De manera global, no existían diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia locorregional total (vaginales más pélvicas) (2.6 versus 4.5%). Ambas mostraron una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los tres años del 90%. La braquiterapia demostró una clara disminución de la toxicidad frente a la radioterapia externa.

De estos hechos se puede sustraer que aquellas pacientes que se incluyan en el grupo de riesgo intermedio-alto se puedan beneficiar de la braquiterapia frente a la radioterapia externa ya que se consiguen los mismos resultados con menos tiempo de tratamiento y menos toxicidad, mientras que las pacientes con riesgo intermedio-bajo puedan ser sometidas a observación exclusivamente.

La braquiterapia vaginal aislada puede ser un tratamiento adyuvante apropiado para reducir el riesgo de recidiva local y disminuir la toxicidad frente a la radioterapia externa [404-406].

En nuestro estudio la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con tratamiento endocavitario fue del 91,5%. Aquí se incluyeron aquellas pacientes con estadio \geq IB grado 3 sin criterios para radioterapia externa. Estos datos, similares a los mostrados en el estudio PORTEC-2, apoyan la idea de que la braquiterapia en pacientes seleccionados puede ser un tratamiento eficaz para el control de la enfermedad.

La mayoría de autores parecen estar de acuerdo en que los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo deben ser sometidos a tratamiento radioterápico que incluya radioterapia endocavitaria y externa. En nuestra población las pacientes con radioterapia combinada presentaron una supervivencia global fue del 70,2% y una supervivencia libre de enfermedad del 69,9%. Evidentemente las tasas de recidiva y mortalidad de este grupo son mayores debido al mal pronóstico intrínseco al estadio tumoral avanzado y subtipos histológicos de mal pronóstico.

El análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la administración de quimioterapia como tratamiento adyuvante es extremadamente limitado debido al bajo porcentaje de pacientes en nuestra muestra sometidos dicho tratamiento. Como es lógico, aquellas pacientes que requirieron tratamiento quimioterápico presentan una gran disminución de ambas supervivencias frente al resto de pacientes.

5.5.4.12. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y global en función de los Grupos de Riesgo.

Los grupos de riesgo para la recidiva tumoral en el carcinoma de endometrio son ampliamente utilizados por los distintos autores para clasificar a las pacientes según las características tumorales y el estadio en el que se encuentran en el momento del diagnóstico y así determinar el tratamiento adyuvante y el esquema de seguimiento de manera individualizada para cada caso. Los grupos son: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Los factores básicos que determinan estos grupos fueron mostrados en el estudio GOG-99 [401] y que mostramos en el apartado 1.9.3. Algunos autores han incluido características propias de las pacientes como puede ser la edad o la obesidad como factores determinantes en su clasificación [195, 401].

Como es lógico, al incluir varias variables que actúan como factores determinantes en sí mismos, valorar la influencia de cada uno de ellos en la supervivencia tanto libre de enfermedad como en la global queda incluido en el análisis pormenorizado que se ha realizado a lo largo de este estudio de dichas variables. Su análisis independiente simplemente sirve para confirmar que los grupos establecidos en nuestra unidad para el tratamiento de las pacientes ha sido el adecuado.

Si observamos la supervivencia libre de enfermedad según los grupos de riesgo, confirmamos que existe un extraordinario aumento de recidivas tumorales en el grupo de alto riesgo, siendo la tasa del 38% en dicho grupo frente al 4,1% en el grupo de bajo riesgo. Es 31 veces más probable sufrir una recidiva si se pertenece al de alto riesgo frente al grupo de bajo riesgo.

De la misma manera, la supervivencia global está totalmente condicionada al grupo de riesgo al que pertenezca la paciente. La tasa de muertes en el grupo de alto riesgo fue del 38% frente al 5% en el grupo de riesgo siendo 28 veces más probable no sobrevivir si se pertenece al grupo de alto riesgo frente al de bajo riesgo.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La supervivencia libre de enfermedad estimada en función del tiempo fue del 93,5% al primer año y del 82,3% al quinto año de seguimiento.
2. La supervivencia global estimada en función del tiempo fue del 95,2% el primer año, del 81% al quinto año y del 72% al séptimo año de seguimiento.
3. Los factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad y para la supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas según el análisis univariante fueron la edad, la histología tumoral, el grado de infiltración miometrial, el estadio FIGO, el grado de diferenciación tumoral, el tratamiento quirúrgico insuficiente y la presencia de residuo tumoral tras la cirugía, el estado ganglionar, la infiltración del espacio linfovascular, la necesidad de tratamiento adyuvante y el pertenecer al grupo de alto riesgo de recidiva.
4. Ni la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad se ven influenciadas por los antecedentes familiares de cáncer hormonodependiente, antecedentes personales de cáncer ginecológico, la paridad, el uso previo de tamoxifeno, anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva, la presencia de obesidad, el tipo de abordaje quirúrgico (laparotomía versus laparoscopia) o la realización o no de linfadenectomía previa selección de los grupos de riesgo de las pacientes.
5. Los factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas según el análisis multivariante fueron el estadio FIGO y el grado de diferenciación tumoral. Debido a la baja tasa de eventos adversos (muerte y recidiva) en nuestra población, factores de gran peso según el análisis univariante y los datos aportados por los distintos autores en la literatura como la histología tumoral, la infiltración miometrial, la infiltración linfovascular o el estado ganglionar, no fueron significativos o se quedaron fuera del análisis multivariante..

6. La supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadio FIGO local (estadio I) fue del 91% frente al 52,5% de las pacientes con estadio FIGO avanzado (II, III y IV). Las pacientes diagnosticadas con estadios avanzados presentaron un riesgo 4,90 mayor de recidiva tumoral que las pacientes con estadios iniciales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

7. La supervivencia global en pacientes con estadio FIGO local (estadio I) fue del 90,2% frente al 48,8% de las pacientes con estadio FIGO avanzado (II, III y IV). Las pacientes diagnosticadas con estadios avanzados presentaron un riesgo 4,95 mayor de muerte que las pacientes con estadios iniciales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

8. La supervivencia libre de enfermedad en pacientes en función del grado de diferenciación tumoral fue del 96,3% con grado de diferenciación tumoral 1, del 80,8% con grado 2 y del 66,7% con grado 3. Las pacientes diagnosticadas con grado tumoral 2 presentaron un riesgo 4,79 mayor de recidiva tumoral que las pacientes con grado tumoral 1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Las pacientes diagnosticadas con grado tumoral 3 presentaron un riesgo 7,56 mayor de recidiva tumoral que las pacientes con grado tumoral 1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

9. La supervivencia global en pacientes en función del grado de diferenciación tumoral fue del 95,6% con grado de diferenciación tumoral 1, del 82,1% con grado 2 y del 61,9% con grado 3. Las pacientes diagnosticadas con grado tumoral 2 presentaron un riesgo 3,54 mayor de muerte que las pacientes con grado tumoral 1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Las pacientes diagnosticadas con grado tumoral 3 presentaron un riesgo 6,76 mayor de muerte que las pacientes con grado tumoral 1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

10. El factor pronóstico que más se asoció con la recidiva tumoral y con la muerte por cáncer endometrial fue el diagnóstico de un carcinoma pobremente diferenciado (grado tumoral 3).

11. Las características epidemiológicas de las pacientes incluidas en el estudio son muestran tumores de buen pronóstico presentando altos porcentajes de estirpes tumorales

endometrioides (84,5%), estadios tumorales iniciales (85,1%) y buena diferenciados celular (48,9%). El 52,5% de las pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo de recidiva tumoral.

12. La población estudiada muestra una alta tasa de obesidad encontrándose el 51,2% de las pacientes en rango de obesidad. El índice masa corporal medio de la muestra fue de 30,88 (DE=6,13; rango 17,42 – 31,60).

13. La vía de abordaje quirúrgico más utilizada fue la vía laparoscópica (68,1% de los protocolos quirúrgicos) constatando la instauración de dicha técnica en el tratamiento del carcinoma de endometrio.

14. El número de muertes atribuidas al proceso tumoral en nuestra serie fue de 44 (15,9%) con una mediana de seguimiento estimada por el método de Kaplan-Meier inverso fue de 46 meses (IC 95% 43 – 49,0). El 86,4% de las mismas se produjo durante los tres primeros años de seguimiento.

15. El número de recidivas tumorales fue de 40 (14,5%) con una mediana de seguimiento estimada por el método de Kaplan-Meier inverso fue de 45 meses (IC 95% 41,2 - 48,8). El 90% de las mismas se produjo durante los tres primeros años del seguimiento.

16. La localización más frecuente de las recidivas tumorales fue a distancia con un 47,5% de los casos.

17. Los resultados obtenidos durante el análisis de los datos de la población a estudio muestra una alta concordancia con las conclusiones mostradas por los distintos autores consultados en la bibliografía mundial. Dicho análisis demuestra la necesidad de unificar criterios en el tratamiento del carcinoma de endometrio para protocolizar el manejo de las pacientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
2. Internacional agency for research on Cancer. European Network of Cancer Registries. Cancer in The European Union in 1990. Available from URL: <http://www.Iarc.fr/>.
3. Carcinoma de endometrio. Documentos de consenso. SEGO; 1999.
4. Schraub S, Belon M, Surowka JF. Incidence, survival and mortality for endometrial cancer. En Bolla M, Racinet C, Vrousos C (eds). *Endometrial cancer.* Grenoble:Karger, 1986 pg 1.
5. Dhom G. Epidemiology of hormone-dependent tumors, en. Voigt, KD. Knabbe, C (eds). *Endocrine dependent tumors.* New York:Raven Press, 1991 pg 1.
6. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF (eds). *SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990.* National Cancer Institute. Bethesda, MD. NIH.Pub n° 93-2789,1993
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Vol-VII. Lyon: IARC. SC. Publ. N° 143, 1997.
8. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. *CA. Cancer J Clin.*, 1995;45: 8.
9. Janssen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in European Community and its member States. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
10. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial cancer in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57:699-704
11. Gallup DG, Stor RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417-21.
12. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1977 Oct;59(4):1055-60.
13. Deligdisch L, Holinka CF. Endometrial carcinomas: two diseases? *Cancer Detect Prev* 1987;10:237-246.
14. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potishman N, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barret RJ, Wilbanks GD. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:963-968.
15. Maxwell GL, Berchuck A. Biología y genética. En: Berek JS, Hacker NF. *Ginecología oncológica práctica.* México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006. Pags 3-42.
16. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, Rice JM, Nakajima R, Tanizawa O, Nomura T. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res.* 1993 Apr 15;53(8):1883-8.
17. Ignar-Trowbridge D, Risinger JI, Dent GA, Kohler M, Berchuck A, McLachlan JA, Boyd J. Mutations of the Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jul;167(1):227-32.
18. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Tsao JL, Shibata DK. Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1994 Mar 15;54(6):1604-7.
19. Mutter GL, Wada H, Faquin WC, Enomoto T. K-ras mutations appear in the premalignant phase of both microsatellite stable and unstable endometrial carcinogenesis. *Mol Pathol.* 1999 Oct;52(5):257-62.

20. Doll A, Rigau M, Abal M, Monge M, Colás E, Llauradó M, Garcia M, Alazzouzi H, Ruiz A, Amado M, Castellvi J, Garcia A, Ramon y Cajal S, Díaz B, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Perfiles moleculares del cáncer de endometrio. En: Cabero Roura L, Balagueró L, Lailla JM, Xercavins J. XV Curso Intensivo De Formación Continuada Ginecología Oncológica Y Patología Mamaria. Barcelona, Ediciones Ergon, S.A., 2008.
21. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 1994 Apr;53(1):84-92.
22. 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 Jan;164(1 Pt 1):15-21.
23. Santin AD, Bellone S, Gokden M, Palmieri M, Dunn D, Agha J, Roman JJ, Hutchins L, Pecorelli S, O'Brien T, Cannon MJ, Parham GP. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res.* 2002 May;8(5):1271-9.
24. Santin AD, Bellone S, Roman JJ, McKenney JK, Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Aug;102(2):128-31. Epub 2008 Jun 16.
25. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colás E, Llauradó M, Alazzouzi H, Planagumá J, Lohmann MA, Garcia J, Castellvi S, Ramon y Cajal J, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):221-9.
26. Odom LD, Barrett JM, Pantazis CG, Stoddard LD, McDonough PG. Immunocytochemical study of ras and myc proto-oncogene polypeptide expression in the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Dec;161(6 Pt 1):1663-8.
27. 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 Nov;171(5):1193-8.
28. Borst MP, Baker VV, Dixon D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller DM. Oncogene alterations in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 Sep;38(3):364-6.
29. Williams JA Jr, Wang ZR, Parrish RS, Hazlett LJ, Smith ST, Young SR. Fluorescence in situ hybridization analysis of HER-2/neu, c-myc, and p53 in endometrial cancer. *Exp Mol Pathol.* 1999 Dec;67(3):135-43.
30. Kacinski BM, Carter D, Mittal K, Kohorn EI, Bloodgood RS, Donahue J, Donofrio L, Edwards R, Schwartz PE, Chambers JT, et al. High level expression of fms proto-oncogene mRNA is observed in clinically aggressive human endometrial adenocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Oct;15(4):823-9.
31. Leiserowitz GS, Harris SA, Subramaniam M, Keeney GL, Podratz KC, Spelsberg TC. The proto-oncogene c-fms is overexpressed in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 May;49(2):190-6.
32. Kacinski BM, Chambers SK, Stanley ER, Carter D, Tseng P, Scata KA, Chang DH, Pirro MH, Nguyen JT, Ariza A, et al. The cytokine CSF-1 (M-CSF) expressed by endometrial carcinomas in vivo and in vitro, may also be a

- circulating tumor marker of neoplastic disease activity in endometrial carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Sep;19(3):619-26.
33. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC Jr. The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;170(1 Pt 1):246-52.
 34. Jeczen R, Skomra D, Cybulski M, Schneider-Stock R, Szweczek W, Roessner A, Rechberger T, Semczuk A. P53/MDM2 overexpression in metastatic endometrial cancer: correlation with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24(7):503-11.
 35. Yamazawa K, Shimada H, Hirai M, Hirashiki K, Ochiai T, Ishikura H, Shozu M, Isaka K. Serum p53 antibody as a diagnostic marker of high-risk endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Nov;197(5):505.e1-7.
 36. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, Humphrey PA, Dodge RK, Iglehart JD, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr, Marks JR. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1992 Mar 15;52(6):1622-7.
 37. Kohler MF, Nishii H, Humphrey PA, Sasaki H, Marks J, Bast RC, Clarke-Pearson DL, Boyd J, Berchuck A. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasias. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):690-4.
 38. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10;24(29):4783-91.
 39. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, Li J, Parsons R, Ellenson LH. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res* 1997;57:3935-3940.
 40. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924-930.
 41. Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, Carney ME, Dodge RK, Barrett JC, Berchuck A. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clin Cancer Res.* 1998 Dec;4(12):3005-10.
 42. Lomo LC, Hecht JL. Histopathology and pathogenesis of endometrial cancer. Uptodate versión 16.3:oct 2008.
 43. 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;29:1160-1164.
 44. Van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, Verkuilen P, Tops C, Otway R, Kohonen-Corish M, Vasen H, Ollani C, Barana D, Moller P, Delozier-Blanchet C, Hutter P, Foulkes W, Lynch H, Burn J, Möslein G, Fodde R. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes. Cancer.* 2005 Oct;44(2):123-38.
 45. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007 Jun;44(6):353-62.
 46. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med.* 1994 Jun;96(6):516-20.

47. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T, Müller H, Lynch HT. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res.* 1994 Jul-Aug;14(4B):1675-8.
48. Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, Aittomäki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol.* 2001 Mar;80(3):346-9.
49. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2002 Nov 10;102(2):198-200.
50. Shah NK, Currie JL, Rosenshein N, Campbell J, Long P, Abbas F, Griffin CA. Cytogenetic and FISH analysis of endometrial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994 Apr;73(2):142-6.
51. Baloglu H, Cannizzaro LA, Jones J, Koss LG. Atypical endometrial hyperplasia shares genomic abnormalities with endometrioid carcinoma by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol.* 2001 Jun;32(6):615-22.
52. Kiechle M, Hinrichs M, Jacobsen A, Lüttges J, Pfisterer J, Kommoss F, Arnold N. Genetic imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 2000 Jun;156(6):1827-33.
53. Suehiro Y, Umayahara K, Ogata H, Numa F, Yamashita Y, Oga A, Morioka H, Ito T, Kato H, Sasaki K. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in patients with endometrioid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000 Sep;29(1):75-82.
54. 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 May 1;73(9):2380-5.
55. Susini T, Amunni G, Molino C, Carriero C, Rapi S, Branconi F, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: dNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer.* 2007 Mar 1;109(5):882-90.
56. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7.
57. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk" and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3.
58. 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.
59. Barakat, RR, Park, RC, Grigsby, PW, et al. Corpus: Epithelial Tumors. In: Hoskins, WH, Perez, CA, Young, RC (Eds), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2nd ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. p.859.
60. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
61. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory

- Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001 Jan-Feb;51(1):38-75; quiz 77-80. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2001 May-Jun;51(3):150.
62. 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.
 63. Lochen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373.
 64. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1195.
 65. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76:784.
 66. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1991;133:554-559. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995;61:485-490.
 67. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:525-529.
 68. Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O, Ueshima H. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:346-350.
 69. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:43-49.
 70. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(2):522-527.
 71. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res* 1999;59:3658-3662
 72. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F. Long-term impact of reproductive factors on cancer risk. *Int J Cancer* 1993;53:215-219.
 73. 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;167:1317-1325.
 74. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:1195-1202.
 75. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108:613.
 76. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:667.

77. Chen LM, Berek JS. Endometrial cancer: Clinical features, diagnosis, and screening. Uptodate versión 16.3:oct 2008.
78. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
79. Gredmark, T, Kvint, S, Havel, G, Mattsson, L. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
80. Lindemann, K, Vatten, LJ, Ellstrom-Engh, M, Eskild, A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
81. Potischman, N, Swanson, CA, Siiteri, PK, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
82. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
83. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
84. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, Goff B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
85. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37:79.
86. Woodruff JD, Pickar H. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (premarin) with medroxi progesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213 – 23.
87. Judd HL, Mebane-Sims J, Legault et al.(The Writing Group for the PEPI Trial). Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women (The postmenopausal estrogen / progestin interventions(PEPI) trial. *J AMA* 1996;275:370-5.
88. Creasy GW, Kafrissen ME, Upmalis D. Review of the endometrial effects of estrogens and progestins. *Obste Gynecol Sur* 1992;47:654-78
89. Henderson, BE. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
90. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens: Results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298:147.
91. Comino R, Lubian D, Fernández JJ. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer ginecológico. *Prog Obst Gin* 1997; 40:44-72.
92. Comino R, Lubian D. Tratamiento hormonal sustitutivo y otras neoplasias. *Cuadernos de Medicina reproductiva* 1998;4: 235-88.
93. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4:191.
94. Chu, J, Schweid, AI, Weiss, NS. Survival among women with endometrial cancer: A comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.
95. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, Lewis JL Jr, Knapp RC, Stolley PD, Schottenfeld D. Risk of localized and

- widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.
96. Smith, DC, Prentice, R, Thompson, DJ, Herrmann, WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164.
 97. 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.
 98. Vessey, M, Painter, R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968 – 2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385.
 99. 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.
 100. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association?. *Int J Cancer* 1993; 54:243.
 101. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796.
 102. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343:1318.
 103. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660.
 104. 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 Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527.
 105. Osborne, CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609.
 106. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18:937.
 107. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609.
 108. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
 109. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
 110. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:375.
 111. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:272.

112. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD.. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2758.
113. Saadat M, Truong PT, Kader HA, Speers CH, Berthelet E, McMurtrie E, Olivotto IA. Outcomes in patients with primary breast cancer and a subsequent diagnosis of endometrial cancer: comparison of cohorts treated with and without tamoxifen. *Cancer* 2007; 110:31.
114. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108:425.
115. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, Dreisler A, Hagen C, Haug E. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:1115.
116. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127.
117. Coulam CB, Anneger JF, Kranz, JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61:403.
118. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, Pettinger M, Lane DS, Lessin L, Yasmeen S, Singh B, Khandekar J, Shikany JM, Satterfield S, Chlebowski RT. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1534.
119. Loerbroks, A, Schouten, LJ, Goldbohm, RA, van den, Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007; 18:551.
120. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Kushi LH, Folsom AR. Alcohol consumption and postmenopausal endometrial cancer: results from the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:323.
121. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999; 82:38.
122. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
123. Littman AJ, Voigt LF, Beresford SA, Weiss NS. Recreational physical activity and endometrial cancer risk. *Am J Epidemiol* 2001; 154:924.
124. Moradi T, Weiderpass E, Signorello LB, Persson I, Nyren O, Adami HO. Physical activity and postmenopausal endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:829.
125. Friedenreich, C, Cust, A, Lahmann, PH, et al. Physical activity and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007; 121:347.
126. Cust AE, Slimani N, Kaaks R, van Bakel M, Biessy C, Ferrari P, Laville M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Lajous M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Rohrmann S, Nöthlings U, Boeing H, Palli D, Sieri S,

- Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Skeie G, Engeset D, Gram IT, Quirós JR, Jakszyn P, Sánchez MJ, Larrañaga N, Navarro C, Ardanaz E, Wirfält E, Berglund G, Lundin E, Hallmans G, Bueno-de-Mesquita HB, Du H, Peeters PH, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Key TJ, Jenab M, Riboli E.. Dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk within the european prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166:912.
127. Unfer V; Casini ML; Costabile L; Mignosa M; Gerli S; Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
128. Goodman M, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 294–306.
129. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1158–64.
130. Xu WH, Zheng W, Xiang YB, et al. Soy food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *BMJ* 2004; 328: 1285.
131. Soliman PT; Oh JC; Schmeler KM; Sun CC; Slomovitz BM; Gershenson DM; Burke TW; Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
132. Lachance JA; Everett EN; Greer B; Mandel L; Swisher E; Tamimi H; Goff B. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:470.
133. Lu KH; Schorge JO; Rodabaugh KJ; Daniels MS; Sun CC; Soliman PT; White KG; Luthra R; Gershenson DM; Broaddus RR. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5158.
134. Soler, M, Chatenoud, L, Negri, E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320.
135. Soliman, PT, Wu, D, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
136. Zendejdel, K, Nyren, O, Ostenson, CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1797.
137. Weiderpass, E, Persson, I, Adami, HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:185.
138. La Vecchia, C, Negri, E, Franceschi, S, et al. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950.
139. Parazzini, F, La Vecchia, C, Negri, E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999; 81:539.
140. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:276.
141. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Montella M, Zucchetto A, Pelucchi C, Franceschi S, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007; 97:995.

142. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35:694.
143. Session DR; Kalli KR; Tummon IS; Damario MA; Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:405.
144. Shoff, SM, Newcomb, PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:234.
145. Sandles LG. Familial endometrial adenocarcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:167.
146. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Lindroos A, Kariola R, Jarvela I, Poyhonen M, Butzow R, Peltomaki P. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome?. *J Clin Oncol* 2005; 23:4609.
147. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004; 40: 90–95.
148. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, White KG, Luthra R, Gershenson DM, Broaddus RR. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5158.
149. Aarnio M; Mecklin JP; Aaltonen LA; Nystrom-Lahti M; Jarvinen HJ. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64:430.
150. Kauff, ND. How should women with early-onset endometrial cancer be evaluated for lynch syndrome?. *J Clin Oncol* 2007; 25:5143.
151. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569.
152. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC Jr, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.
153. Thompson, D, Easton, DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
154. Levine DA; Lin O; Barakat RR; Robson ME; McDermott D; Cohen L; Satagopan J; Offit K; Boyd J. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80:395.
155. Beiner ME; Finch A; Rosen B; Lubinski J; Moller P; Ghadirian P; Lynch HT; Friedman E; Sun P; Narod SA. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7.
156. Conzen S, Rosen HN. Use of selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women. *Uptodate versión 16.3:oct 2008*.
157. Mutch DG. Cáncer uterino. En: Scott JR, Gibbs RS, Karlan YK, Haney AF. Danforth. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. 9ª edición. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2005. Pags 1009-1010.
158. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. 1992; 3 (3): . *Atlas of tumor pathology*. ,Washington DC:Armed Forces Institute of Pathology.

159. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 2006; 106:804.
160. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1012.
161. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, Pickartz H, Wells M. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1102.
162. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:33.
163. Mutter, GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
164. S. González Núñez. Conducta clínica en las lesiones precursoras Endometriales. En: Cabero Roura L, Balagueró L, Lailla JM, Xercavins J. XV Curso Intensivo De Formación Continuada Ginecología Oncológica Y Patología Mamaria. Barcelona, Ediciones Ergon, S.A., 2008.
165. Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:930.
166. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classificationsystem. *Cancer* 2005;103:2304.
167. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995;19(4):417-432.
168. Fernández Parra J, Bernet E, Cano R. Lesiones precursoras del carcinoma endometrial. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 1999; 26 (2).
169. Kurman RJ ,Kaminski P y Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A longterm study of untreater hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-412.
170. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia:clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:348-53.
171. Colafranceschi M. Hyperplasia of the endometrium: pathology. En: *Endometrial carcinoma and precursors. Diagnosis and treatment.* Mencaglia L, Valle RF, Lurain J. 1ª edición. Oxford: Isis Medical Media; 1999. p 63-78.
172. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Siverberg S, Lim PC, Burke JJ, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecological Oncology Group Study. *Cancer* 2006; 106:812-9.

173. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - A nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488.
174. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:349.
175. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:784.
176. Clark, TJ, Neelakantan, D, Gupta, JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:259.
177. Zacur HA, Giuntoli RL, Jurema M. Endometrial hyperplasia. Uptodate versión 16.3:oct 2008.
178. Gambrell RD Jr. Progestogens in estrogen-replacement therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:890.
179. Casper, RF. Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41:16.
180. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18:137.
181. Wildemeersch, D, Dhont, M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1297.
182. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A.. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91:526.
183. Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hiperplasias: a correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invas Gynecol* 2006;13:325-30.
184. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well- differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434.
185. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798.
186. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988.
187. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, Tjalma W. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007;57:210.

188. Kresowik J, Ryan GL, Van voorhis BJ. Progression of atypical endometrial despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel releasing intrauterine System. *Obstet Gynecol* 2008;112:547-49.
189. Mariani L, Sedati A, Giovinazzi R, Sindico R, Atlante G. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44:155.
190. Tamaoka Y; Orikasa H; Sumi Y; Sakakura K; Kamei K y cols. Treatment of Endometrial Hyperplasia with a Danazol-Releasing Intrauterine Device. *Gynecologic and Obstetric Investigation*; 2004; 58: 42.
191. Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, Kasapis M, Mantalenakis S. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study. *Hum Reprod* 1999;14:479.
192. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atipia. *Gynecol Oncol* 2003;91:569-72.
193. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275:370.
194. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000402.
195. Guía Clínica del Adenocarcinoma de endometrio. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Coordinación: Enrique García. Enero 2007.
196. Pekin T, Yildizhan B, Eren F, Pekin O, Yildizhan R. Adenocarcinoma, adenoacanthoma, and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(2):151-3.
197. Ioffe OB, Simsir A, Silverberg SG. Patología. En: Berek JS, Hacker NF. *Ginecología oncológica práctica*. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006. Pags 163-242.
198. Gehrig PA, Groben PA, Fowler WC Jr, Walton LA, Van Le L. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2001 Jan;97(1):153-7.
199. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading of endometrial adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* (2002) 22: 71-74.
200. Creasman WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol. Oncol.* (1989) 35: 125-127.
201. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* (1995) 75: 81-86.
202. Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW, O'Connor DM. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* (1999) 74: 3-6.
203. Crum CP, Duska LR, Lee KR, Mutter GL. Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of the endometrium. En: Crum CP, Lee KR (Eds.). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier Saunders. Philadelphia. pp 545-610 (2006).

204. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJOG* 1995;102: 133–36.
205. ACOG Committee Opinion No. 426: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113:462.
206. Goldstein RB; Bree RL; Benson CB; Benacerraf BR; Bloss JD; Carlos R; Fleischer AC; Goldstein SR; Hunt RB; Kurman RJ; Kurtz AB; Laing FC; Parsons AK; Smith-Bindman R; Walker J. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001 Oct;20(10):1025-36.
207. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brohlmann HA, Heintz AP. Costeffectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003; 45:275–82.
208. Clark TJ. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 305–11.
209. Mendelson E.B., Böhm-Velez M. Transvaginal sonography of pelvic neoplasms. *Radiol. Clin. N. Am.* 1992. 30-4:703-734.
210. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–17.
211. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799–816.
212. Goldstein SR; Nachtigall M; Snyder JR; Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Jul;163(1 Pt 1):119-23.
213. Karlsson B; Granberg S; Wikland M; Ylostalo P; Torvid K; Marsal K; Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1488-94.
214. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1249–53.
215. Breitkopf DM; Frederickson RA; Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):120-5.
216. **Feldman S.** Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease. Uptodate version 17.1. Enero 2009
217. Dijkhuizen FP, Mol BW, Bröhlmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765–72.
218. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* Dec 2006; 20(6):953-975.
219. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Apr;33(4):247-52.

220. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Dec;95(3):463-8.
221. Kwon J, Francis JA, Qiu F, Weir MM, Ettler HC. When Is a Pathology Review Indicated in Endometrial Cancer?. *Obstet Gynecol* Dec 2007; 110(6):1224-1230.
222. Dash, RC, Doud, LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45:835.
223. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
224. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338.

225. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.
226. Burk JR, Lehman HF, Wolf FS. Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. *N Engl J Med* 1974; 291:191.
227. Nonogaky H, Fujii S, Konoshi I, Nanbu Y, Kobayashi F, Mori T. Serial changes of serum Ca125 levels during menstrual cycles. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 17:369-378.
228. Muyldermans M, Cornillie FJ, Koninckx PR. Ca125 and endometriosis. *Hum Reprod Update* 1995;1:173-187.
229. Kurihara T. Determination of a normal level of serum Ca125 in postmenopausal women as a tool for reproductive evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69(3):192-196.
230. Dotters DJ. Preoperative Ca125 in endometrial cancer: is it useful?. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(6):1328-34.
231. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; Aug 50 (8):585-90
232. Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Nomura E, Takeda M, Okamoto K, Yamada H, Yamamoto R, Fujimoto S. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 May; 81(5):458-65.
233. Hsich CH, Gang Chien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang Sy. Can a preoperative Ca125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?. *Gynecol Oncol* 2002 Jul;86 (1):28-33.
234. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; Aug 50 (8):585-90.
235. Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S. Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. *Gynecol and Obst Inves* 2000;50:127-132.
236. Reedoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Lvenback C, Gershenson DM. Surveillance for rrecurrent endometrial carcinoma:development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5.
237. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000 May;95(5):692-6.
238. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial

- invasion and extracorporal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000 Jul;78(1):67-70.
239. Frei K.A.; Kinkel K.. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2001 13 (6): 850-5.
240. Cunha TM, Felix A, Cabral I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2001 Mar-Apr;11(2):130-6.
241. Kinkel K, Yu KK, Kaji Y, Segal MR, Powell CB, Hricak H. Radiological staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.
242. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 357–61.
243. Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 639–43.
244. Timmerman D, De Smet F, De Brabanter J et al. Pre-operative prediction of depth of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: evaluation of ultrasound parameters and development of a new logistic regression model. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (suppl 1): S26.
245. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):486-92.
246. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, Rader JS, Powell MA, Gibb RK, Grigsby PW, Siegel BA, Mutch DG. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):546-51.
247. Kadar NR, Kohorn EI, LiVolsi VA, Kapp DS. Histologic variants of cervical involvement by endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1982 Jan;59(1):85-92.
248. Bigelow B, Vekshtein V, Demopoulos RI. Endometrial carcinoma, stage II: route and extent of spread to the cervix. *Obstet Gynecol*. 1983 Sep;62(3):363-6.
249. Creasman WT, Lukeman J. Role of the fallopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer*. 1972 Feb;29(2):456-7.
250. Mackillop WJ, Pringle JF. Stage III endometrial carcinoma. A review of 90 cases. *Cancer*. 1985 Nov 15;56(10):2519-23.
251. Abad L. Et al. Histerectomía Vaginal y Laparoscopica en Cancer de Endometrio. Documentos de Consenso. SEGO. 2002
252. Tiitinen A, Forss M, Aho I, Vesterinen E, Nieminen U. Endometrial adenocarcinoma: clinical outcome in 881 patients and analysis of 146 patients whose deaths were due to endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1986 Sep;25(1):11-9.
253. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1985 Sep;66(3):413-6.

254. Lotocki RJ, Copeland LJ, DePetrillo AD, Muirhead W. Stage I endometrial adenocarcinoma: treatment results in 835 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 May 15;146(2):141-5.
255. 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 Jun;63(6):825-32.
256. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
257. Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B. Tratamiento del cáncer de endométrio. En: Cabero Roura L, Balagueró L, Lailla JM, Xercavins J. XV Curso Intensivo De Formación Continuada Ginecología Oncológica Y Patología Mamaria. Barcelona, Ediciones Ergon, S.A., 2008. Pags: 107-115.
258. Petru E, Lück HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I; Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr;143(2):69-74.
259. Lee TS, Jung JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):52-7.
260. Gemer O, Bergman M, Segal S. Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Feb;83(2):208-10.
261. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001 Nov;83(2):355-62.
262. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lu KH. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004 Aug;94(2):456-62.
263. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2005 Oct;106(4):693-699.
264. 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 Mar;76(3):357-61.
265. Lurain JR, Rumsey NK, Schink JC, Wallemark CB, Chmiel JS. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989 Aug;74(2):175-9.
266. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989 Nov;74(5):775-80.
267. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001 May;97(5 Pt 1):725-8.
268. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jul 17;88(14):980-7.

269. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992 Aug;46(2):145-9.
270. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003 May;89(2):236-42.
271. Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, Ohwada M, Suzuki M. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):277-80.
272. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Soper JT. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Feb;104(2):401-5.
273. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y. Prognostic significance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003;27:245–50.
274. Slomovitz BM, Ramondetta LM, Lee CM, Oh JC, Eifel PJ, Jhingran A, Burke TW, Gershenson DM, Lu KH. Heterogeneity of stage IIIA endometrial carcinomas: implications for adjuvant therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:510–6.
275. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, Major AL. Positive peritoneal cytology in early stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004;16:720–4.
276. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer- Revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):222-231.
277. Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Nov;167(5):1225-30.
278. Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001 Dec;78(4):232-7; discussion 237-40.
279. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3668-75.
280. Plaxe SC, Mundt AJ. Endometrial cancer: Staging, treatment, and follow-up. Uptodate version 17.1. Enero 2009.
281. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Dec;95(3):463-8.
282. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, Fowler JM. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005 Mar;105(3):487-93.
283. Larson DM, Johnson KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993 Dec;51(3):345-8.
284. Yokoyama Y; Maruyama H; Sato S; Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 1997 Mar;64(3):411-7.

285. 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 Aug;82(2):375-9.
286. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16.
287. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun;182(6):1506-19.
288. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Aug;106(2):282-288.
289. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):200-208.
290. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
291. Pierga JY, Dieras V, Paraiso D, Dorval T, Palangie T, Beuzeboc P, Jouve M, Scholl SM, Garcia-Giralt E, Pouillart P. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil: a phase II study. *Gynecol Oncol* 1996 Jan;60(1):59-63.
292. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):905-11.
293. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Croce C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
294. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):714-8.
295. Yaegashi N, Ito K, Niikura H. Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *Int J Clin Oncol*. 2007 Jun;12(3):176-80.
296. Abu-Rustum NR, Chi DS, Leitao M, Oke EA, Hensley ML, Alektiar KM, Barakat RR. What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade 1 endometrial carcinoma?. *Gynecol Oncol*. 2008 Oct;111(1):46-8.
297. Roland PY, Kelly FJ, Kulwicki CY, Blitzer P, Curcio M, Orr JW Jr. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2004 Apr;93(1):125-30.
298. Gershenson DM. Why American women are not receiving state-of-the-art gynecologic cancer care. *Cancer J* 2001 Nov-Dec;7(6):450-7.

299. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist rationale and benefits. The Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000; 78:S1.
300. 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.
301. Frumovitz M, Levenback CF. Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible?. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1815.
302. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, Meriggiola MC, Pelusi G. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Oct;111(1):62-7.
303. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1523-9.
304. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *AU SO Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):669-74.
305. Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Morchón S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13(1):26-35.
306. 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.
307. Hidlebaugh DA, Orr RK. Staging endometrioid adenocarcinoma. Clinical and financial comparison of laparoscopic and traditional approaches. *J Reprod Med* 1997;42:482-8.
308. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1999;73:383-8.
309. 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.
310. 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.
311. Eltabbakh GH. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1894-1901
312. Kuoppala T, Tomas E, Heinonen PK. Clinical outcome and complications of laparoscopic surgery compared with traditional surgery in women with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270:25-30.
313. 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.
314. Barwijek A, Jankowska S. Is laparoscopic or abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy more efficient in operative treatment of endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol*. 2005;25:703-705.
315. Zapico A, Fuentes P, Grassa A, Arnanz F, Otazua J, Cortés-Prieto J. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in

- stages I and II endometrial cancer. Operating data, follow up and survival. *Gynecol Oncol.* 2005;98:222-227.
316. Tollund L, Hansen B, Kjer JJ. Laparoscopic-assisted vaginal vs. abdominal surgery in patients with endometrial cancer stage 1. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:1138-1141.
317. Volpi E, Ferrero A, Jacomuzzi ME, Carus AP, Fuso L, Martra F, Sismondi P. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: feasibility and results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;124:232-236.
318. Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Laparoscopic management of early uterine cancer: 10-year experience in Asan Medical Center. *Gynecol Oncol.* 2007;106:585-590.
319. 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;9:152-157.
320. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbánek S, Pivovarniková R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23:305-310.
321. Seracchioli R, Venturoli S, Ceccarin M, Cantarelli M, Ceccaroni M, Pignotti E, De Aloysio D, De Iaco P. Is total laparoscopic surgery for endometrial carcinoma at risk of local recurrence? A long-term survival. *Anticancer Res.* 2005;25:2423-2428.
322. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12:130-136.
323. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, Neven P, Van Gorp T, Vergote I. Laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence, and long-term outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:248.e1-248.e8.
324. Ju W, Myung SK, Kim Y, Choi HJ, Kim SC; Korean Meta-Analysis Study Group. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Apr;19(3):400-6.
325. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2005 Apr;97(1):4-9.
326. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2001 Mar;80(3):378-82.
327. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Uccella S, Beretta P, Franchi M, Bolis P. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for the management of endometrial cancer: a randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Mar-Apr;13(2):114-20.
328. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
329. 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 Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 Jan;40(1):55-65.
330. Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, Disilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):75-78.
331. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):418-23; discussion 423-6.
332. 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 Nov 15;68(10):2293-302.
333. Neville FH. Cáncer uterino. En: Berek JS, Hacker NF. *Ginecología oncológica práctica*. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006. Pags 397-442.
334. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994 Sep;54(3):264-8.
335. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, Tropé CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1740-7.
336. Hamilton Ca, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, Powell MA, Hendrickson MR, Kapp DS, Chan JK. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006 mar 13;94(5):642-6.
337. Abeler V, Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1990 Mar;36(3):321-6.
338. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985 Apr 15;55(8):1753-7.
339. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol*. 1992 Jun;45(3):235-9.
340. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980 Oct;56(4):419-27.
341. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985 Apr 15;55(8):1753-7.
342. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 Jan;2(1):9-22.
343. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim SM, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002 Dec;87(3):243-6.

344. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1115-21. Erratum in: *Cancer* 1997 Jan 15;79(2):422.
345. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol*. 1985 Mar;20(3):298-306.
346. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2368-77.
347. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, Floyd W, Martinez AA. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):87-93.
348. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000 Oct;79(1):79-85.
349. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):905-11.
350. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, Brabbins D, Chen P, Floyd W, Martinez AA. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 Jun;97(3):887-92.
351. Goodwin JS, Samet JM, Key CR, Humble C, Kutvirt D, Hunt C. Stage at diagnosis of cancer varies with the age of the patient. *J Am Geriatr Soc* 1986 Jan;34(1):20-6.
352. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA*. 1986 Jun 27;255(24):3385-90.
353. Creasman WT, Disaia PJ, Blessing J, Wilkinson RH Jr, Johnston W, Weed JC Jr. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Dec 15;141(8):921-9
354. Harouny VR, Sutton GP, Clark SA, Geisler HE, Stehman FB, Ehrlich CE. The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 1):394-8.
355. Hirai Y, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K, Masubuchi K, Sano Y. Peritoneal fluid cytology and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1989 Mar;73(3 Pt 1):335-8.
356. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):470-3.
357. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992 Aug;46(2):143-4.
358. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 Sep;2(5):225-235.

359. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer*. 1983 May 1;51(9):1705-9.
360. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994 Jan-Feb;10(1):31-46.
361. Hicks ML, Phillips JL, Parham G, Andrews N, Jones WB, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial carcinoma in African-American women. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12):2629-37.
362. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Race and clinical outcome in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94(5 Pt 1):713-20.
363. Maxwell GL, Tian C, Risinger J, Brown CL, Rose GS, Thigpen JT, Fleming GF, Gallion HH, Brewster WR. Racial disparity in survival among patients with advanced/recurrent endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2197-205.
364. Clifford SL, Kaminetsky CP, Cirisano FD, Dodge R, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Racial disparity in overexpression of the p53 tumor suppressor gene in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jun;176(6):S229-32.
365. Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997 Apr;65(1):8-12.
366. Schimp VL, Ali-Fehmi R, Solomon LA, Hammoud A, Pansare V, Morris RT, Munkarah AR. The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: Could this be explained on a molecular level? *Gynecol Oncol*. 2006 Sep;102(3):440-6.
367. Zhang MM, Cheung MK, Osann K, Lee MM, Lin Gomez SS, Whittemore AS, Husain A, Teng NN, Chan JK. Improved Survival of Asians With Corpus Cancer Compared With Whites: An Analysis of Underlying Factors. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2):329-335.
368. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol*. 1987 Aug;70(2):216-9.
369. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991 Jun 1;67(11):2791-4.
370. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3):564-70.
371. Iversen OE. Flow cytometric deoxyribonucleic acid index: a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Oct;155(4):770-6.
372. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):356-60.
373. Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BM, Brunetto VL. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol*. 1998 Oct;17(4):312-9.
374. Susini T, Amunni G, Molino C, Carriero C, Rapi S, Branconi F, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: dNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):882-90.

375. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2007 Aug;106(2):325-33. Epub 2007 May 25.
376. Silverman MB, Roche PC, Kho RM, Keeney GL, Li H, Podratz KC. Molecular and cytogenetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000 Apr;77(1):1-7.
377. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000 Jan;6(1):153-9.
378. Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, Mori M, Uchiyama M, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *AU SO Gynecol Oncol* 1999 Mar;72(3):351-9.
379. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 Jun;69(3):220-5.
380. Gehrig PA, Van Le L, Olatidoye B, Geradts J. Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999 Nov 15;86(10):2083-9.
381. Minaguchi T, Yoshikawa H, Oda K, Ishino T, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Matsumoto K, Kawana K, Taketani Y. PTEN mutation located only outside exons 5, 6, and 7 is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2001 Sep;7(9):2636-42.
382. Salvesen HB, Stefansson I, Kalvenes MB, Das S, Akslen LA. Loss of PTEN expression is associated with metastatic disease in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002 Apr 15;94(8):2185-91.
383. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, Hummer AJ, Bogomolny F, Olvera N, Barakat RR, Boyd J. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 10;24(11):1745-53. Epub 2006 Mar 20.
384. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, Gibb RK, Powell MA, Rader JS, Mutch DG. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2042-8.
385. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Apr;158(4):796-807.
386. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1986 Apr;67(4):463-7.
387. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Apr 1;151(7):922-32.
388. Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, Cauchi M, Bennett RC, Quinn MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 1):388-93.

389. 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 May;85(5 Pt 1):729-34.
390. Humber C, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, Green J. Quimioterapia para el carcinoma endometrial avanzado, recurrente o metastásico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
391. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-66.
392. Randal ME, Brunetto VL, Muss H et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin - cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22.
393. Martin-Hirsch P L, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestágenos para el cáncer de endometrio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
394. Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005 Jun;97(3):924-7.
395. Roper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, Thamm R, Jacob V, Holzel D, Schmalfeldt B, Kiechle-Bahat M, Hoss C, Molls M. Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol.* 2007 Dec;107(3):541-8.
396. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, Lansac J, Bailly C, Hoffstetter S, Basuyau JP, d'Anjou J, Descamps P, Farsi F, Guastalla JP, Laffargue F, Rodier JF, Vincent P, Pigneux J. Cancer of the endometrium. *Br J Cancer* 2001 May;84 Suppl 2:31-6.
397. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
398. Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, Disilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol.* 2007 Apr;105(1):55-8.
399. Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):779-90.
400. 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, Berman 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 Apr 22;355(9213):1404-11.
401. 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 Mar;92(3):744-51.
402. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van Lent M, Creutzberg CL. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Nov 1;63(3):834-8.
403. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):137-46.
404. Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, Jones KD, Krepart GV. High-risk surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol* 2003 May;89(2):288-94.
405. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May 1;62(1):111-7.
406. Lin LL, Mutch DG, Rader JS, Powell MA, Grigsby PW. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):215-20.
407. Nout, RA, Putter, H, Jürgenliemk-Schulz, IM, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: Results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1010s.
408. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, Kelley JL. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):195-9.
409. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997 Oct;67(1):56-60.
410. Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, Fanning J, Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999 Oct;75(1):103-7.
411. Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jan 15;46(2):417-25.
412. Calvin DP, Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. Surgery and postoperative radiation therapy in stage II endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999 Aug;22(4):338-43.
413. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):36-44.

414. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF Jr. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996 Oct;63(1):34-9.
415. 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(2):229-33.
416. Soper JT, Creasman WT, Clarke-Pearson DL, Sullivan DC, Vergadoro F, Johnston WW. Intraperitoneal chromic phosphate P 32 suspension therapy of malignant peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Sep 15;153(2):191-6.
417. Heath R, Rosenman J, Varia M, Walton L. Peritoneal fluid cytology in endometrial cancer: its significance and the role of chromic phosphate (32P) therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Oct;15(4):815-22.
418. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999 Jul;74(1):74-9.
419. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001 Aug;82(2):338-43.
420. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2008 Jan;108(1):226-33.
421. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006 Aug 7;95(3):266-71.
422. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug 1;50(5):1145-53.
423. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, Bland A, Rutledge TL, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Gehrig PA. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2):285-91.
424. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):155-9.
425. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY, Homesley HD. A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1996 Dec;63(3):299-303.
426. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, Ozaki Y, Murakami A, Ueda K, Taketani Y. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75(12):1836-41.
427. Lupe K, Kwon J, D'Souza D, Gawlik C, Stitt L, Whiston F, Nascu P, Wong E, Carey MS. Adjuvant paclitaxel and carboplatin chemotherapy with

- involved field radiation in advanced endometrial cancer: a sequential approach. *AU SO Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1;67(1):110-6.
428. Hogberg, T, Rosenberg, P, Kristensen, G, et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT)±chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) (abstract). *J Clin Oncol* 2007.
429. Plaxe SC, Mundt AJ. Treatment of locally recurrent or advanced endometrial cancer. Uptodate versión 18.2: mayo 2010.
430. Awtrey CS; Cadungog MG; Leitao MM; Alektiar KM; Aghajanian C; Hummer AJ; Barakat RR; Chi DS. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006 Feb 18.
431. Scarabelli C; Campagnutta E; Giorda G; DePiero G; Sopracordevole F; Quaranta M; DeMarco L. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998 Jul;70(1):90-3.
432. Bristow RE; Santillan A; Zahurak ML; Gardner GJ; Giuntoli RL 2nd; Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):281-7.
433. Campagnutta E; Giorda G; De Piero G; Sopracordevole F; Visentin MC; Martella L; Scarabelli C. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):89-96.
434. Huh WK; Straughn JM Jr; Mariani A; Podratz KC; Havrilesky LJ; Alvarez-Secord A; Gold MA; McMeekin DS; Modesitt S; Cooper AL; Powell MA; Mutch DG; Nag S; Alvarez RD; Cohn DE. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jul-Aug;17(4):886-9.
435. Barakat RR; Goldman NA; Patel DA; Venkatraman ES; Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 Oct;75(1):99-102.
436. Morley GW; Hopkins MP; Lindenauer SM; Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989 Dec;74(6):934-43.
437. Morris M; Alvarez RD; Kinney WK; Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol*. 1996 Feb;60(2):288-91.
438. Shepherd JH; Ngan HY; Neven P; Fryatt I; Woodhouse CR; Hendry WF. Multivariate analysis of factors affecting survival in pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer* 1994 Nov;4(6):361-370.
439. Numa F; Ogata H; Suminami Y; Tsunaga N; Nakamura Y; Tamura H; Takasugi N; Kato H; Tangoku A; Uchiyama T; Oka M; Suzuki T; Yamamoto M; Naito K. Pelvic exenteration for the treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259(3):133-8.
440. Berek JS; Howe C; Lagasse LD; Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005 Oct;99(1):153-9.
441. Lin LL; Grigsby PW; Powell MA; Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Oct 1;63(2):500-4.
442. Pai HH; Souhami L; Clark BG; Roman T. Isolated vaginal recurrences in endometrial carcinoma: treatment results using high-dose-rate intracavitary

- brachytherapy and external beam radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1997 Aug;66(2):300-7.
443. Jhingran A; Burke TW; Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Aug 1;56(5):1366-72.
444. Curran WJ Jr; Whittington R; Peters AJ; Fanning J. Vaginal recurrences of endometrial carcinoma: the prognostic value of staging by a primary vaginal carcinoma system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Oct;15(4):803-8.
445. Wylie J; Irwin C; Pintilie M; Levin W; Manchul L; Milosevic M; Fyles A. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000 Apr;77(1):66-72.
446. Jerezek-Fossa B; Badzio A; Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Sep 1;48(2):405-13.
447. Morice P, Fourchette V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol*. 2005 Jan;96(1):245-8.
448. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, Koupolovic J, Ben-Baruch G. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):718-25.
449. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):317-20.
450. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):133-8.
451. Boing C Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2006; 46: 25-33.
452. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80:1315-24.
453. Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR, Oram DH, Dowsett M, Fisher C, Oliver RT. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 Oct;63(1):47-52.
454. Burnett AF, Bahador A, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;94:832-4.
455. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651-657.
456. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:762-764.
457. Díaz-Feijoo B. Seguimiento del cáncer de endometrio. En: Cabero Roura L, Balagueró L, Lailla JM, Xercavins J. XV Curso Intensivo De Formación Continuada Ginecología Oncológica Y Patología Mamaria. Barcelona, Ediciones Ergon, S.A., 2008.

458. Shumsky AG, Stuart GC, BBrasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:9-13.
459. Allsop JR, Preston J, crocker S. Is there ana value in the long term follow-up of women trated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:119-122.
460. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529.
461. Agboola OO;Grunfeld E; Coyle D; Perry GA.Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997;157: 879-86.
462. Chapman JA, DiSaia PJ, Osan K, Roth PD, Gillette DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecolo* 1996;175:1195-2000.
463. Li B, Wu LY, Li SM, Zhang WH, Zhang R, Ma SK. Multivariate analysis of prognostic factors in endometrial carcinoma. *Ai Zheng*. 2004 Sep;23(9):1085-8.
464. Steiner E, Eicher O, Sagemüller J, Schmidt M, Pilch H, Tanner B, Hengstler JG, Hofmann M, Knapstein PG. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):197-203.
465. Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N. Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Dec;19(9):1585-90.
466. Kyo S, Hashimoto M, Maida Y, Mizumoto Y, Nakamura M, Takakura M, Inoue M. Analysis of outcome of Stage I-III endometrial cancer treated with systematic operation omitting paraaortic lymphadenectomy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):170-3.
467. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2000 May-Jun;20(3B):1977-84.
468. Ueda Y, Matsumura Y, Egawa-Takata T, Miyake T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Matsuzaki S, Yokoyama T, Miyoshi Y, Yamasaki M, Enomoto T, Kimura T. Disease-free interval after primary treatment predicts prognosis of recurrent endometrial carcinoma. *Anticancer Res*. 2010 Oct;30(10):4347-52.
469. Ueda Y, Enomoto T, Egawa-Takata T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Matsuzaki S, Yokoyama T, Miyoshi Y, Kimura T. Endometrial carcinoma: better prognosis for asymptomatic recurrences than for symptomatic cases found by routine follow-up. *Int J Clin Oncol*. 2010 Aug;15(4):406-12. Epub 2010 Apr 28.
470. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997;157:879-86.
471. Kohlberger P, Nowotny G, Speiser P, Joura E, Sliutz G, Hefler L, Reinthaller A. Surgical treatment of endometrial cancer: does closure or non-closure of the vagina affect the local recurrence rate? *Anticancer Res*. 2007 May-Jun;27(3B):1589-91.

472. Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, Obermair A. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):124-9. Epub 2007 Jul 25.
473. Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1272-6.
474. Kumar VJ, Nin CY, Kuei LY, Tan KH, Yeo R, Lam PY. Survival and disease relapse in surgical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus after adjuvant vaginal vault brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 May;20(4):564-9.
475. Salihoğlu Y, Keskin N, Topuz S, Küçüçük S, Iyibozkurt C. Analysis of vaginal recurrences in stage I endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(4):313-5.
476. Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:985-90.
477. Hirai M, Hirono M, Oosaki T, Hayashi Y, Yoshihara T, Matsuzaki O. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Aug;66(2):155-62.
478. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, Nakamura A, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):342-7.
479. Zalewski K, Rzepka J, Madry R, Dańska-Bidzińska A, Bidzinski M. Analysis of risk factors for recurrence after treatment of endometrial uterine cancer. *Ginekol Pol.* 2009 Sep;80(9):687-93.
480. Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma: Implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol.* 2010 Dec;119(3):506-10.
481. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S241-7.
482. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol.* 1984 Jan;17(1):85-103.
483. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Treatment modalities in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007 Sep;19(5):479-85.
484. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-6.
485. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Recurrent endometrial cancer: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jan;130(1):114-20.
486. 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.
487. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.

488. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall; 1994.
489. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York: Springer-Verlag. 2001
490. Katie May, Andrew Bryant, Heather O Dickinson, Sean Kehoe, Jo Morrison. Linfadenectomía para el tratamiento del cáncer de endometrio (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2010 Issue 1 Art no. CD007585. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
491. Leblanc E, Samouelian V, Bolanger L, Narducci F. Are there still contra-indications to laparoscopic treatment of endometrial carcinoma? *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 Feb;38(2):119-25.
492. Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, Surwit EA. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993 Oct;51(1):33-8.
493. Zanagnolo V, Magrina JF. Carcinoma of the endometrium treated only by vaginal route. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Dec 3.
494. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Wright JD. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1141-9.
495. Reisinger SA, Staros EB, Mohiuddin M. Survival and failure analysis in stage II endometrial cancer using the revised 1988 FIGO staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Sep;21(4):1027-32.
496. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, Cox RS, Kempson R, Martinez A. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. *Cancer*. 1983 Sep 15;52(6):1026-31.
497. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement--a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1991 Aug;42(2):142-5.
498. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):799-804.
499. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):651-7.
500. Society of Gynecologic Oncologist (SGO) publication entitled Management of Endometrial Cancer available on line at www.sgo.org/publications/EndoGuidelines.doc.
501. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologist, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 413-25.
502. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan;56(1):29-33.

503. Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Konno Y, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N. A validation study of the new revised figo staging system to estimate prognosis for patients with stage iiic endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):126-30.
504. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010 Jul;118(1):14-8.
505. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, Peñalver M. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):653-8.
506. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVb endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2002 Sep-Oct;12(5):448-53.
507. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Egawa-Takata T, Ugaki H, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Endometrial carcinoma with extra-abdominal metastasis: improved prognosis following cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010 Apr;17(4):1111-7.
508. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5331-6.
509. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):763-71.
510. Devaja O, Samara I, Papadopoulos AJ. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) versus total abdominal hysterectomy (TAH) in endometrial carcinoma: prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 May;20(4):570-5.
511. Bijen CB, Vermeulen KM, Mourits MJ, Arts HJ, Ter Brugge HG, van der Sijde R, Wijma J, Bongers MY, van der Zee AG, de Bock GH. Cost effectiveness of laparoscopy versus laparotomy in early stage endometrial cancer: a randomised trial. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):76-82.
512. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Siesto G, Giudici S, Serati M, Franchi M. Laparoscopic versus open surgery for endometrial cancer: a minimum 3-year follow-up study. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jan;17(1):271-8.
513. Nezhat F, Yadav J, Rahaman J, Gretz H, Cohen C. Analysis of survival after laparoscopic management of endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:181-7.
514. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, Neven P, Van Gorp T, Vergote I. Laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence, and long-term outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:248.e1-8.
515. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, Malzoni C, Reich H. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2009;112:126-33.

516. Zullo F, Palomba S, Falbo A, Russo T, Mocchiato R, Tartaglia E, Tagliaferri P, Mastrantonio P. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:296.e1-9.
517. Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, Schepansky A, Peloquin A, Lumsden BJ. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1995 May;57(2):138-44.
518. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Adjuvant radiotherapy for stage I, grade 2 endometrial adenocarcinoma and adenoacanthoma with limited myometrial invasion. *Obstet Gynecol.* 1987 Dec;70(6):920-2.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Índice de tablas

Tabla 1: <i>Incidencia ajustada por edad¹ del cáncer de endometrio por zonas geográficas.</i>	21
Tabla 2: <i>Alteraciones genéticas en los carcinomas endometriales.</i>	24
Tabla 3: <i>Tipos etiopatogénicos del carcinoma de endometrio.</i>	31
Tabla 4: <i>Factores de riesgo para cáncer endometrial con su riesgo relativo.</i>	32
Tabla 5: <i>Resumen de los factores de riesgo en el cáncer de endometrio.</i>	42
Tabla 6: <i>Evolución de los estado endometriales premalignos.</i>	46
Tabla 7: <i>Clasificación histológica de la OMS de los tumores del cuerpo uterino (Tavassoli and Devilee, 2003).</i>	52
Tabla 8: <i>Estadificación quirúrgica FIGO de 1971.</i>	70
Tabla 9: <i>Estadificación quirúrgica FIGO de 1988.</i>	71
Tabla 10: <i>Clasificación TNM del cáncer endometrial y correlación con la clasificación FIGO.</i>	72
Tabla 11: <i>Supervivencia global según estadios FIGO del carcinoma de cuerpo uterino. Estadísticas de la FIGO 1999-2001, n=7990.</i>	84
Tabla 12: <i>Recurrencia a los 5 años en carcinoma endometrial basados en factores de riesgo demostrados en la estadificación quirúrgica.</i>	85
Tabla 13: <i>Incidencia de citología peritoneal positiva en el carcinoma endometrial en estadio I.</i>	90
Tabla 14: <i>Seguimiento en el carcinoma de endometrio.</i>	114
Tabla 15: <i>Recidiva de carcinoma de endometrio.</i>	117
Tabla 16: <i>Características generales de las pacientes de la muestra.</i>	155
Tabla 17: <i>Distribución del tipo de parto.</i>	155
Tabla 18: <i>Antecedentes oncológicos de las pacientes de la muestra.</i>	156
Tabla 19: <i>Antecedente de terapia hormonal previa.</i>	156
Tabla 20: <i>Antecedentes familiares de tipo oncológico de las pacientes de la muestra.</i>	157
Tabla 21: <i>Pruebas de imagen para estudio de extensión tumoral.</i>	157
Tabla 22: <i>Tabla de contingencia para el estudio de la infiltración miometrial en la prueba de imagen frente a la infiltración en la anatomía patológica.</i>	159
Tabla 23: <i>Niveles de Ca 125 previo a la cirugía y tamaño tumoral.</i>	159

Tabla 24: <i>Características del tratamiento quirúrgico y complementario.</i>	160
Tabla 25: <i>Resumen de pacientes en las que no se pudo realizar el tratamiento adyuvante óptimo y el régimen indicado.</i>	161
Tabla 26: <i>Características anatómo-patológicas 1.</i>	163
Tabla 27: <i>Características anatómo-patológicas 2.</i>	163
Tabla 28: <i>Estadio tumoral tras protocolo quirúrgico completo. Grupos de riesgo para recidiva tumoral.</i>	164
Tabla 29: <i>Localización de las recidivas tumorales.</i>	166
Tabla 30: <i>Distribución temporal de las recidivas.</i>	167
Tabla 31: <i>Características de las pacientes con recidiva tumoral.</i>	167
Tabla 32: <i>Número de pacientes en función del tiempo de seguimiento</i>	170
Tabla 33: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del tiempo</i>	171
Tabla 34: <i>Supervivencia libre de recidiva según la histología del tumor.</i>	173
Tabla 35: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración miometrial del tumor.</i>	175
Tabla 36: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO.</i>	176
Tabla 37: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).</i>	178
Tabla 38: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.</i>	179
Tabla 39: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del grado de diferenciación tumoral.</i>	181
Tabla 40: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la realización de linfadenectomía.</i>	182
Tabla 41: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la vía de abordaje.</i>	184
Tabla 42: <i>Supervivencia libre de recidiva con tratamiento quirúrgico insuficiente.</i> ...	185
Tabla 43: <i>Supervivencia libre de recidiva con residuo tumoral.</i>	187
Tabla 44: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estado ganglionar.</i>	188
Tabla 45: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la invasión del espacio linfovascular.</i>	190
Tabla 46: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento quimioterápico.</i>	192
Tabla 47: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento radioterápico.</i> ..	193
Tabla 48: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de los grupos de riesgo.</i>	195
Tabla 49: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la edad.</i>	196

Tabla 50: <i>Antecedente familiar de cáncer hormonodependiente.</i>	197
Tabla 51: <i>Antecedente personal de cáncer no ginecológico.</i>	197
Tabla 52: <i>Antecedente personal de cáncer ginecológico.</i>	197
Tabla 53: <i>Antecedente de toma de tamoxifeno.</i>	198
Tabla 54: <i>Antecedente de toma de anticonceptivos orales.</i>	198
Tabla 55: <i>Antecedente de toma de terapia hormonal sustitutiva.</i>	198
Tabla 56: <i>Antecedente de dos o más partos.</i>	198
Tabla 57: <i>Antecedente de obesidad.</i>	199
Tabla 58: <i>Distribución temporal de las muertes.</i>	200
Tabla 59: <i>Características de las pacientes con muerte por carcinoma de endometrio.</i>	200
Tabla 60: <i>Número de pacientes en función del tiempo de seguimiento.</i>	203
Tabla 61: <i>Supervivencia global (Kaplan-Meier).</i>	204
Tabla 62: <i>Supervivencia global en función del tipo anatómico-patológico del tumor.</i> ...	207
Tabla 63: <i>Supervivencia global en función de la infiltración miometrial del tumor.</i> ...	208
Tabla 64: <i>Supervivencia global en función del estadio FIGO.</i>	210
Tabla 65: <i>Supervivencia global en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).</i> ...	212
Tabla 66: <i>Supervivencia global en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.</i>	213
Tabla 67: <i>Supervivencia global en función del grado de diferenciación tumoral.</i>	215
Tabla 68: <i>Supervivencia global en función de la realización de linfadenectomía.</i>	216
Tabla 69: <i>Supervivencia global en función de la vía de abordaje.</i>	218
Tabla 70: <i>Supervivencia global con tratamiento quirúrgico insuficiente.</i>	219
Tabla 71: <i>Supervivencia global con residuo tumoral.</i>	220
Tabla 72: <i>Supervivencia global en función del estado ganglionar.</i>	222
Tabla 73: <i>Supervivencia global en función de la invasión del espacio linfovascular.</i> .	223
Tabla 74: <i>Supervivencia global en función del tratamiento quimioterápico.</i>	225
Tabla 75: <i>Supervivencia global en función del tratamiento radioterápico.</i>	226
Tabla 76: <i>Supervivencia global en función de los grupos de riesgo.</i>	228
Tabla 77: <i>Supervivencia global en función de la edad.</i>	229
Tabla 78: <i>Antecedente familiar de cáncer hormonodependiente.</i>	230
Tabla 79: <i>Antecedente personal de cáncer no ginecológico.</i>	230
Tabla 80: <i>Antecedente personal de cáncer ginecológico.</i>	230
Tabla 81: <i>Antecedente de toma de tamoxifeno.</i>	231
Tabla 82: <i>Antecedente de toma de anticonceptivos orales.</i>	231

Tabla 83: <i>Antecedente de toma de terapia hormonal sustitutiva</i>	231
Tabla 84: <i>Antecedente de dos o más partos</i>	231
Tabla 85: <i>Antecedente de obesidad</i>	232
Tabla 86: <i>Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad 1</i>	233
Tabla 87: <i>Análisis univariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral y mortalidad 2</i>	234
Tabla 88: <i>Análisis multivariante de las variables estudiadas para recidiva tumoral</i> .	239
Tabla 89: <i>Análisis multivariante de las variables estudiadas para mortalidad</i>	240

8.2. Índice de ilustraciones

Figura 1: <i>Tasa de incidencia de cáncer en España</i>	20
Figura 2: <i>Tasa de incidencia mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer endometrio</i>	21
Figura 3: <i>Tasa de mortalidad mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer endometrio</i>	22
Figura 4: <i>Carcinogénesis en el carcinoma endometrial</i>	28
Figura 5: <i>Probabilidad de supervivencia a diez años en 174 años con carcinoma endometrial según la ploidía</i>	30
Figura 6: <i>Índice de masa corporal de las pacientes</i>	156
Figura 7: <i>Supervivencia libre de recidiva (Kaplan-Meier)</i>	170
Figura 8: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la histología del tumor</i>	173
Figura 9: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la infiltración miometrial del tumor</i>	174
Figura 10: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO</i>	176
Figura 11: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado)</i>	177
Figura 12: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO</i>	179
Figura 13: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del grado de diferenciación tumoral</i>	180
Figura 14: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la realización de linfadenectomía</i>	182

Figura 15: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la vía de abordaje.</i>	183
Figura 16: <i>Supervivencia libre de recidiva con tratamiento quirúrgico insuficiente.</i> ...	185
Figura 17: <i>Supervivencia libre de recidiva con residuo tumoral.</i>	186
Figura 18: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del estado ganglionar.</i>	188
Figura 19: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la invasión del espacio linfovascular.</i>	190
Figura 20: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento quimioterápico.</i>	191
Figura 21: <i>Supervivencia libre de recidiva en función del tratamiento radioterápico.</i>	193
Figura 22: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de los grupos de riesgo.</i>	194
Figura 23: <i>Supervivencia libre de recidiva en función de la edad.</i>	196
Figura 24: <i>Supervivencia global (Kaplan-Meier).</i>	203
Figura 25: <i>Supervivencia global en función de la histología del tumor.</i>	206
Figura 26: <i>Supervivencia global en función de la infiltración miometrial del tumor.</i>	208
Figura 27: <i>Supervivencia global en función del estadio FIGO.</i>	210
Figura 28: <i>Supervivencia global en función del estadio FIGO (Local vs Avanzado).</i> .	211
Figura 29: <i>Supervivencia global en función de los subgrupos A, B y C del estadio I FIGO.</i>	213
Figura 30: <i>Supervivencia global en función del grado de diferenciación tumoral.</i>	214
Figura 31: <i>Supervivencia global en función de la realización de linfadenectomía.</i>	216
Figura 32: <i>Supervivencia global en función de la vía de abordaje.</i>	217
Figura 33: <i>Supervivencia global con tratamiento quirúrgico insuficiente.</i>	219
Figura 34: <i>Supervivencia global con residuo tumoral.</i>	220
Figura 35: <i>Supervivencia global en función del estado ganglionar.</i>	221
Figura 36: <i>Supervivencia global en función de la invasión del espacio linfovascular.</i>	223
Figura 37: <i>Supervivencia global en función del tratamiento quimioterápico.</i>	224
Figura 38: <i>Supervivencia global en función del tratamiento radioterápico.</i>	226
Figura 39: <i>Supervivencia global en función de los grupos de riesgo.</i>	227
Figura 40: <i>Supervivencia global en función de la edad.</i>	229

8.3. Abreviaturas.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

AP: Anatomía patológica.

BT: Braquiterapia.

CCHSP: Síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis o síndrome de Lynch.

cGY: Centigray.

cm: centímetros.

CR: Coeficiente de riesgo.

DE: Dosis equivalente.

DIU: Dispositivo intrauterino.

DNA: Ácido dextrosirebonucleico.

ECIS: Carcinoma endometrial in situ.

EGD: Displasia glandular endometrial.

EIN: Neoplasia intraepitelial endometrial.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

FIV: Fecundación in vitro.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

GOG: Gynecology oncology group.

Gy: Gray.

HDR: Alta tasa de dosis.

HR: Hazard ratio.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación contra el Cáncer.

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.

Kg: kilogramos.

m: metros.

mcg: microgramos.

mm: milímetros.

µm: micras.

ml: mililitros.

MPA: Medroxiprogesterona acetato.

L: litros.

LDR: Baja tasa de dosis.

mRNA: Ácido ribonucleico mensajero.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

OCE: Orificio cervical externo.

OCI: Orificio cervical interno.

OMS (WHO): Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

QT: Quimioterapia.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RNA: Ácido ribonucleico.

RR: Riesgo relativo.

RT: Radioterapia.

SHBG: Hormona transportadora de hormonas sexuales.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SD: desviación estándar.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TC: Tomografía computerizada.

Tc99: tecnecio 99.

THS: Terapia hormonal sustitutiva.

TNM: extensión del tumor primario-afectación ganglionar-metástasis a distancia.

UI: Unidades internacionales.