

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

Impacto de la afectación del espacio linfovascular en el pronóstico del carcinoma de endometrio: factores asociados y estratificación de riesgo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María de los Reyes Oliver Pérez

Directores

**Jesús Salvador Jiménez López
Álvaro Tejerizo García**

Madrid, 2018

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**Impacto de la afectación del espacio linfovascular en el
pronóstico del carcinoma de endometrio: factores
asociados y estratificación de riesgo**

TESIS DOCTORAL

María de los Reyes Oliver Pérez

Bajo la dirección de los doctores:

Dr. Jesús Salvador Jiménez López

Dr. Álvaro Tejerizo García

Madrid, 2017



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>María de los Reyes Oliver Pérez</i>
Título de la Tesis	<i>Impacto de la afectación del espacio linfovascular en el pronóstico del carcinoma de endometrio: factores asociados y estratificación de riesgo.</i>
Facultad o Centro	<i>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Jesús Salvador Jiménez López</i>
Centro al que pertenece en la actualidad	<i>Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid.</i>
D.N.I./Pasaporte	<i>24136262Q</i>
e-mail	<i>Jjimenez.hdoc@salud.madrid.org</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
Originalidad	<i>x</i>			
Definición Objetivos	<i>x</i>			
Metodología	<i>x</i>			
Relevancia Resultados	<i>x</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>x</i>			

INFORME:

La doctoranda en su trabajo a evaluar para defensa de su tesis doctoral ha desarrollado y contestado las cuatro grandes dimensiones o apartados que se deben especificar de forma precisa en este tipo de trabajos:

- la definición del problema,*
- la especificación de la metodología de investigación,*
- el análisis de los resultados*
- y la adecuación del informe que se presenta como tesis*

El objeto de la investigación queda perfectamente definido por la hipótesis de trabajo y los objetivos planteados.

- Hipótesis de trabajo y Justificación:

la invasión del espacio linfovascular (IELV) se ha correlacionado de manera significativa en la literatura con mayores tasas de recidiva de la enfermedad y menores tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad en el carcinoma epitelial de endometrio. No obstante, su valor como factor pronóstico independiente es controvertido, no habiendo sido considerado durante años como parámetro modificador de grupo de riesgo en las guías de recomendación para el manejo de esta entidad nacionales ni internacionales. Por este motivo, en la presente tesis doctoral se plantea como:

- Hipótesis nula: La presencia de invasión del espacio linfovascular, diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina, NO actúa como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.

- Hipótesis alternativa: La presencia de la invasión del espacio linfovascular, diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina, SÍ actúa como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.

- Objetivos.

- Objetivo principal: analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en la tasa supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio en las que se ha realizado cirugía como tratamiento primario, con/sin tratamiento secundario o adyuvante.

-Objetivos secundarios

• Analizar la incidencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio y sus factores asociados.

• Analizar la interrelación entre los principales factores pronósticos asociados a la tasa de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el carcinoma epitelial de endometrio y la presencia de invasión del espacio linfovascular.

• Analizar el valor de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina como factor predictor de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio en las que se ha realizado linfadenectomía

como parte de la cirugía de estadificación.

- Analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en la tasa de supervivencia libre de enfermedad local y en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a distancia en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.*
- Analizar los patrones de la recidiva tumoral del carcinoma epitelial de endometrio y del carcinoma epitelial de endometrio con invasión del espacio linfovascular, en términos de localización anatómica y distribución temporal.*
- Analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticado mediante tinción con hematoxilina eosina en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en las pacientes consideradas de bajo riesgo según la clasificación en grupos de riesgo de la SEGO 2010.*

Los mismos reúnen las características necesarias para ser objeto de una investigación científica. Su formulación es adecuada y clara. Son originales ya que no existen publicaciones que aborden este tema en nuestro medio. Y enlaza con los conocimientos disponibles hasta el momento, definiendo algunos puntos oscuros en la bibliografía actual, la IELV está íntimamente relacionada con otras características histológicas consideradas de riesgo en el carcinoma de endometrio, como son el tipo histológico no endometriode, el grado histológico pobremente diferenciado y la profundidad de la invasión miometrial. En consecuencia, su valor como factor pronóstico independiente en el carcinoma epitelial de endometrio es controvertido, no habiendo sido incluido como parámetro modificador de grupo de riesgo durante años en las principales guías de recomendación del manejo clínico de esta entidad nacionales ni internacionales. Se ha efectuado una excelente revisión de la literatura, está actualizada, la teoría en la que se fundamenta tienen consistencia interna y externa. Es pertinente realizar este tipo de investigación en este momento y en este contexto. Es relevante y aborda un problema importante desde el punto de vista científico, evaluación clínica y permite la toma de decisiones en contexto pronóstico de las pacientes. En resumen, este trabajo es claro, original, pertinente y relevante en su ejecución.

La metodología de investigación utilizada es coherente con los objetivos planteados, es la más adecuada en este contexto. Y se especifican todos los pasos de forma correcta, como han sido seleccionadas las pacientes que componen la muestra y los instrumentos utilizados reúnen las condiciones necesarias y se utilizan adecuadamente las técnicas de análisis. Se presentan todos los datos necesarios que justifican las conclusiones. El análisis de los resultados se presenta adecuadamente, se justifican partir de los datos obtenidos y son comprensibles. Los posibles sesgos o debilidades del trabajo la autora los detalla en el mismo. Su significación y novedad reafirman los conocimientos previos. Siendo útiles y

transferibles a otros grupos de trabajo con una fácil implementación en la práctica clínica.

En este estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluye un total de 327 pacientes remitidas a la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario 12 de Octubre con diagnóstico de carcinoma epitelial de endometrio en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2001 y el 31 de Diciembre del año 2014, las pacientes fueron estratificadas en dos grupos de estudio según la afectación del espacio linfovascular positiva (grupo de estudio) o negativa (grupo control). Se estableció IELV positiva como la presencia de células tumorales en el interior de un espacio rodeado completamente por células endoteliales diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en el estudio histopatológico definitivo. En el análisis univariante la IELV se comportó como un factor de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad a distancia y para la supervivencia global. Las conclusiones expuestas por la doctoranda aportan luz en su aplicación clínica y establecen líneas de actuación en la estratificación de la IELV en el carcinoma endometrial.

Los aspectos formales del manual de la tesis reúnen las condiciones necesarias como trabajo científico, la redacción presenta las cuestiones de forma clara, rigurosa, está bien redactada con un estilo adecuado. Se entienden bien todos los datos que se incluyen, se especifican las fuentes con claridad y está bien documentado. Las referencias están actualizadas y se ajustan a las normas sobre trabajos científicos.

Madrid, a 20 de Enero de 2017

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, connected strokes that form a cursive name.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>María de los Reyes Oliver Pérez</i>
<i>Título de la Tesis</i>	<i>Impacto de la afectación del espacio linfovascular en el pronóstico del carcinoma de endometrio: factores asociados y estratificación de riesgo.</i>
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>Álvaro Tejerizo García</i>
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	<i>Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid.</i>
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	<i>45553993D</i>
<i>e-mail</i>	<i>tejerizo@gmail.com; tejerizo@hotmail.com; alvateje@ucm.es.</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	<i>x</i>			
<i>Definición Objetivos</i>	<i>x</i>			
<i>Metodología</i>	<i>x</i>			
<i>Relevancia Resultados</i>	<i>x</i>			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	<i>x</i>			

INFORME:

El trabajo realizado por la doctoranda alcanza y supera ampliamente las exigencias de un proyecto destinado a la obtención del grado de doctor.

Se trata de una tema de gran originalidad y relevancia, ya que actualmente se están realizando revisiones por parte de la mayor parte de las sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), sobre la

implicación de la afectación del espacio linfovascular en el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio, y por lo tanto de la necesidad de modificar el tratamiento tanto inicial como adyuvante en las pacientes que presenten dicha afectación.

A pesar de que existen trabajos en la literatura que abordan este tema, aún encontramos grandes incógnitas tanto en el origen y la causa de la influencia de la afectación del espacio linfovascular en la supervivencia del carcinoma de endometrio como en la interacción con los distintos factores pronósticos conocidos de esta enfermedad, y es ahí donde el doctorando arroja luz mediante el exhaustivo análisis y revisión de la literatura realizado en este estudio.

Tanto el objetivo principal, analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en la tasa de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de endometrio, como los objetivos secundarios están claramente definidos, son pertinentes y están correctamente seleccionados para afrontar los puntos necesarios para responder las cuestiones derivadas del tema al que se enfrenta el doctorando. Se trata de unos objetivos viables y adecuados para lo que la doctoranda pretende aportar y demostrar en la tesis, encontrándose en perfecta armonía con el problema que se plantea en el trabajo.

La metodología científica llevada a cabo en este trabajo no es sólo adecuada sino que es de una gran exhaustividad. La revisión del tema llevada a cabo por parte de la doctoranda, previa al análisis de sus datos, es profunda y perfectamente dirigida a los objetivos del estudio. Presenta de manera clara los conocimientos y la evidencia que se tienen sobre el tema en la actualidad realizando un repaso amplio y bien documentado de todas y cada una de las publicaciones relevantes que analizan la afectación del espacio linfovascular en el carcinoma de endometrio. El diseño del estudio es correcto, con unos estrictos criterios de selección de las pacientes que son divididas en dos cohortes con la afectación del espacio linfovascular como variable definitoria de los mismos. A lo largo de la exposición de los métodos del trabajo se detalla minuciosamente el protocolo de investigación seguido clarificando todos los aspectos del mismo, incluyendo el tratamiento de las variables realizadas y las técnicas estadísticas realizadas.

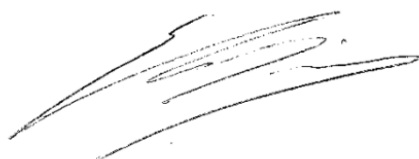
Los resultados del trabajo se disponen de manera ordenada y detallada, apoyándose en gráficas y tablas que clarifican la lectura de los datos. El conjunto de resultados es muy detallado presentando una gran rigurosidad científica y estadística, más que suficiente para afrontar las preguntas realizadas sobre la influencia de la afectación linfovascular en el pronóstico del carcinoma de endometrio.

La discusión y el análisis de los resultados obtenidos a partir de la premisas establecidas son claros y precisos, con constantes referencias a otros trabajos que permiten exponer correctamente los hallazgos obtenidos. La doctoranda justifica y explica con acierto sus resultados, tanto los que concuerdan con la literatura actual, como los que no se ajustan a los datos publicados, argumentando de manera brillante sus resultados para poder dar contestación a los objetivos planteados.

Las conclusiones de esta tesis son detalladas y se ajustan a los objetivos establecidos al principio del trabajo, sintetizando correctamente los hallazgos obtenidos y las deducciones que de ellas extrae. Consiguen alcanzar el propósito de dar respuesta a las preguntas planteadas por la doctoranda sobre el impacto de la afectación del espacio linfovascular en la supervivencia del carcinoma de endometrio.

Madrid, a 20 de Enero de 2017

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive name.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

A Jose y a Francisco

Ambos os habéis convertido en el motor de mi vida y la razón principal por la que aspiro a ser mejor persona cada día.

*Ser médico es no cansarse nunca de estudiar y tener la humildad de aprender la
nueva lección de cada día.*

Gregorio Marañón

La constancia y la decisión lo consiguen todo.

Baltasar Gracián

AGRADECIMIENTOS

A todas las pacientes que he conocido a lo largo de mi vida profesional, ellas me han permitido formarme y me han enseñado todo aquello que no está en los libros.

Al Dr. Jesús Jiménez, por confiar en mí siempre, abrirme las puertas de la Unidad de Ginecología y aceptarme bajo su dirección en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Álvaro Tejerizo, por su apoyo, su capacidad para reconducir mis ideas, resolver mis inquietudes y guiar mis pasos en la ginecología oncológica.

Al Dr. Alberto Galindo, por su interés en esta tesis doctoral, sus recomendaciones y el tiempo dedicado a su lectura.

Al Dr. Gregorio López y la Dra. Enery Gómez-Montes, ambos grandes compañeros y amigos, por su ayuda desinteresada, su tiempo y sus, siempre, acertados consejos.

A la Dra. Cecilia Villalain y a la Dra. Cocepción Martínez, por su inestimable ayuda en la recogida de datos, su apoyo y su cariño. Sin ellas no habría sido posible.

A la Dra. Bárcenas, por su valiosa ayuda en la reclutación de las pacientes y por facilitarme las imágenes y la comprensión de los aspectos de Anatomía Patológica.

Al Dr. Pérez-Regadera, la Dra. Rodríguez, el Dr. Holguera y al Dr. Manso por su ayuda en la revisión del protocolo diagnóstico-terapéutico.

Al Dr. Javier Magriñá, por haber compartido conmigo su inmensa sabiduría, como médico y como persona.

A la Dra. Victoria Bravo por apostar hace años por mí y apoyarme en todos mis proyectos.

A la Dra. Concepción Pérez-Sagaseta por guiarme como tutora durante los años de mi residencia y hoy seguir haciéndolo en el campo de la Ginecología y la Cirugía.

A los miembros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital 12 de Octubre, por hacer de los compañeros de trabajo una familia.

A mi madre, M^a Carmen, por sus sabios consejos, su incondicional apoyo y su gran corazón. A mi padre, Paco, modelo y referente de lo que, para mí, debe ser un médico, humilde, dispuesto a enseñar y, sobre todo, dispuesto a aprender. Gracias a los dos por sentar en mí las bases de la responsabilidad y los deseos de superación.

A mi hermana, Rocío, por su bondad y generosidad, su fuerza para superar adversidades y su increíble capacidad de trabajo. Ejemplo de hermana mayor y espejo en el que desde niña he querido reflejarme.

A Marisa, Antonio y a Yoli, por su inestimable ayuda “logística” para poder finalizar esta tesis.

Al tío Jose, por animarme a terminar este proyecto y su interés constante en mi bienestar profesional.

A Rocío, Lorena, Laura y Ana. Con ellas compartí mis años como estudiante de Medicina, viviendo momentos inolvidables. Hoy grandes profesionales y, sobre todo, grandes amigas.

A mi compañera y amiga, Cristina Almansa, juntas comenzamos el camino de la Ginecología y, espero, siga siendo así durante años.

A todos mis amigos, mi “vía de escape” en los momentos duros que ha supuesto la elaboración de esta tesis. Siempre ahí para escucharme y hacerme reír. Sois parte de mi familia.

Por último, con todo mi amor y mi cariño,

A Jose, por quererme tal y como soy y cuidarme cada día desde hace más de 15 años. Gracias por confiar en mí, entender todas las horas dedicadas a este trabajo y no poner jamás limitaciones a mi desarrollo profesional. Gracias por animarme a seguir soñando.

Y, sin duda, mi agradecimiento más especial, a mi pequeño, Francisco. Por alegrarme cada día con tu sonrisa y por enseñarme que, “pasito a pasito”, se consiguen grandes cosas. Gracias por recordarme que lo que hoy nos parecen cosas cotidianas, en su día fueron nuestros grandes logros.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY	7
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	13
1.2. FACTORES DE RIESGO	17
1.2.1. Exposición prolongada a estrógenos.....	18
1.2.2. Edad al diagnóstico:.....	19
1.2.3. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial	19
1.2.4. Dieta	20
1.2.5. Predisposición genética	20
1.3. FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	21
1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA. ASPECTOS MOLECULARES	22
1.4.1. Clasificación histológica.....	23
1.4.2. Clasificación clínico-patológica.....	27
1.4.3. Clasificación genética	29
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	30
1.6. DIAGNÓSTICO	31
1.7. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	33
1.7.1. Estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio	34
1.7.2. Tratamiento adyuvante.....	39
1.8. INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO.....	43
1.8.1. Incidencia. Técnicas diagnósticas	44
1.8.2. Sistemas de clasificación de la invasión del espacio linfocascular.....	51

1.8.3.	Invasión del espacio linfovascular como factor predictivo de metástasis ganglionares en el carcinoma de endometrio	52
1.8.4.	Asociación de la invasión del espacio linfovascular con otros factores pronósticos del carcinoma de endometrio.....	56
1.8.5.	Patrones de recidiva en pacientes con tumores con invasión del espacio linfovascular.....	67
1.8.6.	Invasión del espacio linfovascular como factor pronóstico en el carcinoma de endometrio	70
1.8.7.	Invasión del espacio linfovascular como modificador de grupo de riesgo de recidiva.....	73
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	87
2.1.	HIPÓTESIS.....	87
2.2.	OBJETIVOS	88
2.2.1.	Objetivo principal	88
2.2.2.	Objetivos secundarios	88
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	93
3.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	94
3.2.1.	Ámbito geográfico.....	94
3.2.2.	Criterios de inclusión	94
3.2.3.	Criterios de exclusión.....	95
3.3.	PROTOCOLO DIAGNÓSTICO	95
3.4.	ESTUDIO PREOPERATORIO- ESTUDIO DE EXTENSIÓN.....	96
3.5.	PROTOCOLO TERAPÉUTICO	99
3.5.1.	Clasificación por estadios tumorales	99
3.5.2.	Cirugía de estadificación	100
3.5.3.	Tratamiento adyuvante.....	105

3.5.4.	Hallazgo incidental - No estadificación quirúrgica completa	107
3.6.	PROTOCOLO DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEFINITIVO.....	109
3.7.1	Estudio macroscópico.....	109
3.7.2	Secciones microscópicas.....	110
3.7.	PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO	111
3.8.	VARIABLES DEL ESTUDIO	113
3.9.	RECOGIDA DE DATOS	127
3.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	128
3.10.1.	Cálculo del tamaño muestral.....	128
3.10.2.	Análisis descriptivo, contraste de hipótesis y análisis de supervivencia	128
3.11.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	130
4.	RESULTADOS.....	135
4.1	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	135
4.2	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA	136
4.2.1	Características demográficas.....	136
4.2.2	Diagnóstico histológico prequirúrgico.....	138
4.2.3	Estudio preoperatorio-estudio de extensión	139
4.2.4	Características histológicas definitivas	141
4.2.5	Extensión tumoral y estadio postquirúrgico	145
4.2.6	Análisis del tratamiento quirúrgico	147
4.2.7	Análisis del tratamiento adyuvante	153
4.3.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO SEGÚN EL ESTADO DEL ESPACIO LINFOVASCULAR..	155
4.3.1.	Incidencia de la invasión del espacio linfovascular	155
4.3.2.	Características demográficas. Factores de riesgo	156
4.3.3.	Características histológicas definitivas	160
4.3.4.	Afectación ganglionar y el estadio tumoral.....	172
4.3.5.	Análisis del tratamiento quirúrgico	178

4.3.6.	Análisis del tratamiento adyuvante.....	181
4.4	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA RECIDIVA TUMORAL	183
4.4.4	Análisis de la localización anatómica de la recidiva tumoral	183
4.4.5	Análisis de la distribución temporal de la recidiva tumoral	185
4.4.6	Análisis del tratamiento de la recidiva.....	185
4.4.7	Análisis descriptivo de la evolución de las pacientes con recidiva	186
4.4.5.	Análisis descriptivo del patrón de recidiva en pacientes con invasión del espacio linfovascular.....	187
4.5.	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA	191
4.5.1.	Análisis de los factores asociados a la Supervivencia Libre de Recidiva. Regresión de Cox univariante.....	192
4.5.2.	Análisis de la invasión del espacio linfovascular como factor de riesgo independiente en la supervivencia libre de recidiva. Análisis multivariante...	195
4.5.3.	Análisis de la influencia de la invasión del espacio linfovascular en la supervivencia libre de recidiva local	200
4.5.4.	Análisis de la influencia de la invasión del espacio linfovascular en la supervivencia libre de recidiva a distancia	201
4.6.	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL	203
4.6.1.	Análisis de los factores asociados a la supervivencia global . Regresión de Cox univariante.....	204
4.6.2.	Análisis de la invasión del espacio linfovascular como factor de riesgo independiente en la supervivencia global. Análisis multivariante.....	207
4.7.	INFLUENCIA DE LA INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN PACIENTES CONSIDERADAS DE BAJO RIESGO	213
4.7.1.	Análisis de la Supervivencia libre de enfermedad según la invasión del espacio linfovascular.....	214
4.7.2.	Análisis de la Supervivencia global según la invasión del espacio linfovascular	215
5.	DISCUSIÓN.....	219

5.1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	219
5.1.1. Análisis de las características demográficas del total de la muestra.....	219
5.1.2. Análisis de las características demográficas del grupo de estudio	221
5.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEFINITIVAS.....	223
5.3. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO.....	230
5.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	241
5.5. ANÁLISIS DE LA LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LA RECIDIVA.....	245
5.6. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE PRESENCIA DE INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR. ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	252
5.7. ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR	259
5.8. ANÁLISIS DEL PATRÓN DE RECIDIVA EN TUMORES CON INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR.....	265
5.9. ANÁLISIS DE LA INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO.....	267
6. CONCLUSIONES.....	279
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	285
ANEXO I. ANÁLISIS DE OTROS FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA TUMORAL.....	299
ANEXO II. ANÁLISIS DE OTROS FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	311
ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS.....	323
ANEXO IV. ÍNDICE DE FIGURAS.....	329
ANEXO V. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	333

RESUMEN

1. Introducción

El carcinoma de endometrio se constituye como el tumor ginecológico más frecuente en Europa, tras el cáncer de mama. Se considera una enfermedad con un pronóstico favorable cuando se diagnostica en estadios iniciales. Sin embargo, en los casos en los que la enfermedad está diseminada o acontece una recidiva tras el tratamiento primario, el pronóstico se ensombrece claramente.

La invasión de los vasos linfáticos y/o sanguíneos por células tumorales (IELV, Invasión del Espacio Linfovascular) se supone uno de los pasos iniciales en el proceso de diseminación tumoral. Su diagnóstico mediante tinción con hematoxilina eosina se ha correlacionado de manera significativa en la literatura con la presencia de metástasis ganglionares, mayores tasas de recidiva tumoral y menores tasas de supervivencia global. No obstante, la IELV está íntimamente relacionada con otras características histológicas consideradas de riesgo en el carcinoma de endometrio, como son el tipo histológico no endometrio de, el grado histológico pobremente diferenciado y la profundidad de la invasión miometrial. En consecuencia, su valor como factor pronóstico independiente en el carcinoma epitelial de endometrio es controvertido, no habiendo sido incluido como parámetro modificador de grupo riesgo durante años en las principales guías de recomendación del manejo clínico de esta entidad nacionales ni internacionales.

2. Hipótesis

En la presente tesis doctoral se plantea como hipótesis nula que la presencia de invasión del espacio linfovascular, diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina NO actúa como factor de riesgo independiente para la Supervivencia Libre de Recidiva (SLR) ni para la Supervivencia Global (SG) en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio. Como hipótesis alternativa se establece que la invasión del espacio linfovascular Sí actúa como factor de riesgo independiente para ambos parámetros en estas pacientes.

3. Objetivos

Se estableció como objetivo principal, determinar la influencia de la IELV como factor pronóstico independiente en la tasa de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio en las que se había realizado cirugía como tratamiento primario con o sin tratamiento secundario o adyuvante.

En las pacientes en las que se realizó linfadenectomía como parte de la cirugía de estadificación, se estableció como objetivo secundario determinar el valor de la IELV como factor predictivo independiente de metástasis ganglionares.

4. Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluye un total de 327 pacientes remitidas a la Unidad de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario 12 de Octubre con diagnóstico de carcinoma epitelial de endometrio durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2001 y el 31 de Diciembre del año 2014. Las pacientes incluidas fueron estratificadas en dos grupos de

estudio según la afectación del espacio linfovascular positiva (grupo de estudio) o negativa (grupo control). Se estableció IELV positiva como la presencia de células tumorales en el interior de un espacio rodeado completamente por células endoteliales diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en el estudio histopatológico definitivo.

En todas las pacientes se realizó como tratamiento primario histerectomía total y doble anexectomía. En pacientes consideradas de moderado-alto riesgo se completó el tratamiento quirúrgico con realización de linfadenectomía y/o administración de tratamiento adyuvante. Los principales criterios considerados de riesgo fueron el subtipo histológico no endometriode, el grado histológico pobremente diferenciado (G3), la invasión miometrial profunda, la invasión del estroma cervical, la afectación ganglionar y/o extrauterina.

5. Resultados

El 36,7% de las pacientes incluidas presentaron invasión del espacio linfovascular. La presencia de IELV se asoció de manera significativa con el subtipo histológico no endometriode (Odds Ratio, OR 3,5; $p < 0,001$), la infiltración miometrial profunda (OR 50,2; $p = 0,13$) y la invasión del estroma cervical (OR 6,1; $p < 0,001$).

En tumores de estirpe endometriode, la IELV se asoció de manera significativa con el grado histológico 2 (OR 2,4; $p = 0,011$) y 3 (OR 7,4; $p < 0,001$), la afectación del tercio inferior del útero (OR 5, 2; $p < 0,001$) y el tamaño tumoral mayor o igual a 20 mm (OR 2,6; $p = 0,02$). La asociación con el tamaño tumoral y la afectación del tercio inferior del útero fue independiente de la profundidad de invasión miometrial y el grado histológico.

Se realizó linfadenectomía pélvica bilateral en el 61,5% de las pacientes y linfadenectomía paraaórtica en el 20,5%. La IELV se asoció de forma significativa con mayor riesgo de afectación ganglionar pélvica (OR 4,4; $p = 0,004$) y paraaórtica. La

asociación con la afectación ganglionar pélvica fue independiente del subtipo histológico, el grado de diferenciación tumoral, la profundidad de invasión miometrial y la invasión del estroma cervical.

Tras una mediana de seguimiento de 37,6 meses, la tasa de recidiva local fue de del 6,1% y de recidiva a distancia del 17,8%, ocurriendo el 78,7% de ellas en los tres primeros años de seguimiento. El grupo de estudio presentó de forma estadísticamente significativa mayores tasas de recidiva a distancia que el grupo control (88,9% vs. 61,5%, $p=0,007$).

En el análisis univariante la IELV se comportó como un factor de riesgo para la SLR (Hazard Ratio, HR 1,65; $p=0,031$), para la SLR a distancia (HR 2,46; $p=0,001$) y para la SG (HR 1,71; $p=0,032$) pero no para la SLR local ($p=ns$).

El valor de riesgo de la IELV tras ser ajustado en un modelo multivariante por las variables afectación del tercio inferior del útero, infiltración miometrial profunda, grado histológico 3, tipo histológico no endometriode y estadio tumoral avanzado, perdió la significación estadística. La IELV no se comportó como un factor de riesgo independiente para la SLR (HR 1,05; $p=0,856$), la SLR a distancia (HR 1,44; $p=0,236$) ni para la SG (HR 1,02 $p=0,940$).

6. Conclusiones

Las pacientes con tumores con IELV presentan mayor riesgo de recidiva y mortalidad que aquellas sin IELV. Sin embargo, la IELV no se constituye como factor de riesgo independiente cuando se controla su influencia por otros factores considerados pronósticos.

La invasión del espacio linfovascular se constituye como un fuerte factor predictivo de afectación ganglionar pélvica en los carcinomas epiteliales de endometrio, independientemente del tipo histológico, la profundidad de la invasión miometrial, el grado

histológico y/o la afectación del estroma cervical. Probablemente, el valor de la IELV como factor pronóstico en el carcinoma de endometrio esté condicionado por este riesgo incrementado de diseminación tumoral temprana y, en consecuencia, la realización de cirugía de estadificación quirúrgica completa (linfadenectomía pélvica y paraaórtica) se convierte en una pieza fundamental para el correcto tratamiento de estas pacientes, aún en ausencia de otros factores de riesgo conocidos.

SUMMARY

1. Introduction

Endometrial cancer is the second most frequent gynecological tumor in Europe, after breast cancer. It is considered a disease with good prognosis if diagnosed in initial stages. Nonetheless, in these cases in which disease is disseminated or there is a recurrence after initial treatment, prognosis clearly worsens.

Lymphovascular Space Invasion (LVSI) is considered one of the early steps in the tumoral dissemination process. Its diagnosis, by Hemotoxylin and Eosin Staining, has been significantly correlated with the presence of lymph node metastasis, higher recurrence rates and lower survival. However, LVSI is correlated with other prognosis factors of endometrial carcinoma, such as non-endometrioid histological type, high tumor grade and the depth of myometrial invasion. As a consequence, its value as an independent prognosis factor of endometrial carcinoma is controversial, not having been included over the last few years as a risk group modifying parameter in the main national or international clinical guidelines.

2. Hypothesis

The null hypothesis was that there was no difference in terms of disease free survival rate (DFS) and overall survival rate (OS) in patients with endometrium carcinoma with invasion of the lymphovascular space, diagnosed by staining with hematoxylin eosin.

3. Objectives

The main objective was to evaluate whether LVSI is an independent prognostic factor in epithelial endometrial cancer for disease free survival rate (DFS) and overall survival rate (OS) in patients with endometrial carcinoma in which surgery had been used as initial treatment, with or without adjuvant treatment.

In those patients who underwent lymphadenectomy as part of the surgical intervention, it was established as a secondary objective to determine whether LVSI was a risk factor for nodal disease.

4. Methods

It is an observational retrospective cohort study. A total of 327 patients were included, who had been referred to the Gynecologic Oncology Unit of Hospital Universitario 12 de Octubre, diagnosed with endometrial carcinoma over the period between January 2001 and December 2014. Included patients were stratified by the presence (study group) vs. absence (control group) of LVSI. LVSI positivity was established as the presence of tumoral cells in a space completely surrounded by endothelial cells. Diagnosis was made by hematoxylin eosin staining.

All patients had total hysterectomy and bilateral anexectomy. In patients with moderate- high risk, surgical treatment was completed with lymphadenectomy and/or adjuvant treatment administration. Main risk criteria were non- endometrioid histological

type, high tumor grade and deep biometrical invasion, cervical stroma invasion, nodal involvement or extrauterine disease

5. Results

36.7% of included patients had LVSI. Presence of LVSI was significantly associated with non-endometrial histological type, deep (Odds Ratio, OR 3, 5; $p < 0,001$), deep myometrial infiltration (OR 50, 2; $p = 0,13$) and cervical stroma invasion (OR 6, 1; $p < 0,001$). In endometrioid tumors, LVSI was significantly associated with tumor grade 2 (OR 2, 4; $p = 0,011$) and 3 (OR 7, 4; $p < 0,001$), lower third of the uterus invasion (OR 5, 2; $p < 0,001$) and tumoral size bigger or equal to 20 mm (OR 2, 6; $p = 0,02$). Association with tumoral size and lower third of uterus invasion was independent from tumor grade or depth of myometrial invasion.

Pelvic lymphadenectomy was performed in 61.5% of patients. Paraaortic lymphadenectomy was performed in 20.5%. LVSI was significantly associated with higher risk of pelvic and paraaortic node invasion. (OR 4, 4; $p = 0,004$). Association with pelvic node invasion was independent from histological subtype, tumor grade, depth of myometrial invasion and cervical stroma invasion.

After median follow up time of 37.6 months, the local recurrence rate was 6.1% and distal recurrence rate was 17.8%. 78 % of recurrence cases occurred during the first 3 years of follow up. The study group presented significantly higher distant recurrence rates than the control group (88, 9% vs. 61, 5%, $p = 0,007$).

In the univariate analysis, LVSI was a risk factor for DFS (Hazard Ratio, HR 1,65; $p = 0,031$), distant DFS (HR 2,46; $p = 0,001$) and OS (HR 1,71; $p = 0,032$). In multivariate analysis, LVSI was not an independent risk factor for DFSR (HR 1,05; $p = 0,856$), distant DFSR (HR 1,44; $p = 0,236$) and OS (HR 1,02 $p = 0,940$).

6. Conclusion

LVSI increments the risk of recurrence and death in patients with endometrial cancer. However, it is not an independent prognostic factor.

LVSI is a strong risk factor for lymphatic node invasion, independent of histological type, depth of myometrial invasion, tumor grade or cervical stroma invasion. Probably, LVSI value as a prognosis factor in endometrial carcinoma is mediated by an increased risk of early tumoral dissemination in these patients, being then imperative complete surgical staging (pelvic and paraaortic lymphadenectomy) even without the presence of other risk factors.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio se constituye como la neoplasia ginecológica más frecuente en nuestro medio, con una incidencia creciente en los últimos años. Se considera una entidad con un pronóstico favorable cuando se diagnostica en estadios iniciales. Sin embargo, la presencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico y/o el desarrollo de una recidiva tumoral tras el tratamiento primario ensombrecen claramente el pronóstico. La identificación de factores predictivos tanto de diseminación tumoral temprana como de recidiva de la enfermedad se convierte, por tanto, en un aspecto crucial para el correcto tratamiento y seguimiento de esta enfermedad. En este contexto, la presencia de células tumorales en el interior del espacio linfovascular se postula como uno de los factores pronósticos emergentes en el carcinoma de endometrio.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

El carcinoma de endometrio es el sexto tumor más frecuente en la mujer, tras el carcinoma de mama, colon-recto, pulmón, cérvix uterino y estómago. Datos procedentes del proyecto Global Cancer Observatory (GCO), plataforma generada como parte del proyecto GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1], estiman en el año 2012 un total de 319.605 casos nuevos de cáncer de endometrio (tasa de incidencia

ajustada por edad 8,2/100.000) a nivel mundial. En países occidentales la incidencia del carcinoma de endometrio está aumentando. Actualmente ocupa el cuarto lugar en frecuencia con una tasa de incidencia ajustada por edad de 14.7/100.000, constituyéndose como el tumor ginecológico más frecuente (tras el cáncer de mama), por delante del carcinoma de cérvix (tasa ajustada por edad del 9,9/100.000) [1] (**Figura 1**). Este aumento podría estar asociado a una edad cada vez más avanzada en la población general así como a un incremento de la obesidad y del síndrome metabólico [2].

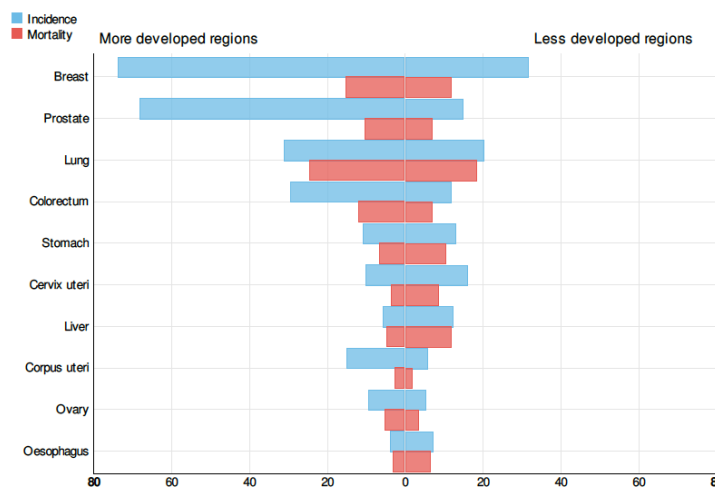


Figura 1 - Tasa de incidencia y mortalidad ajustada por edad para ambos sexos de los 10 tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012 [1]

A nivel europeo, según los datos reflejados en el informe del año 2012 del European Cancer Observatory (ECO), el cáncer de cuerpo uterino afectó a 98.919 mujeres (tasa de incidencia ajustada por edad 19.3/100.000), constituyéndose de nuevo como el cuarto tumor más frecuente en la mujer, tras el cáncer de mama, de colon-recto y de pulmón, y como el tumor ginecológico más frecuente, seguido por el de cuello uterino (tasa de incidencia ajustada por edad de 13.4/100.000) y el de ovario (tasa de incidencia ajustada por edad de 13.1/100.000) (**Figura 2**) [3,4].

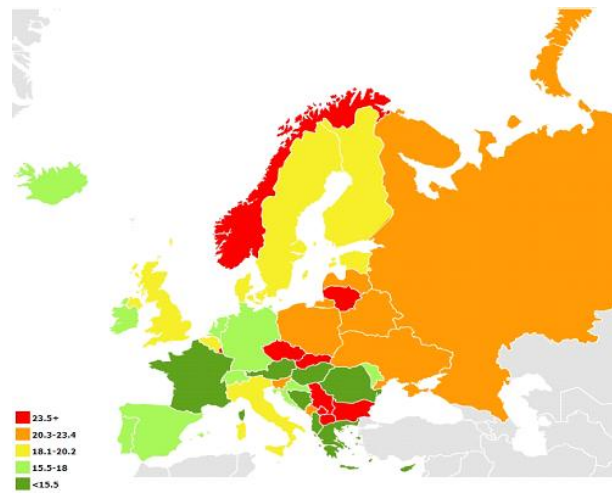


Figura 2 - Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000 mujeres) del cáncer de cuerpo uterino en Europa en el año 2012. Extraído de ECO 2012 [4]

En España, el carcinoma de endometrio es el tercer tumor más frecuente en la mujer, tras el cáncer de mama y de colon-recto (**Figura 3**) [1]. Un total de 5.121 mujeres se vieron afectadas por esta enfermedad en el año 2012 (tasa de incidencia ajustada por edad 13,3 por 100.000), situándose en el trigésimo primer puesto en orden de frecuencia respecto a los cuarenta países europeos estudiados por el ECO [1,3,4]

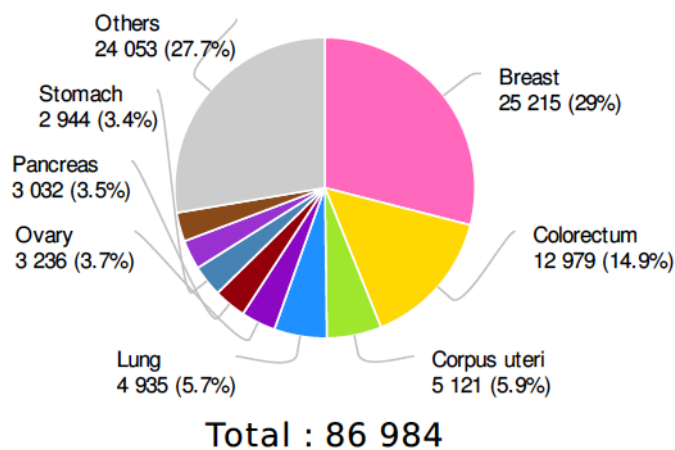


Figura 3 - Incidencia estimada de los 10 cánceres más frecuentes en las mujeres españolas en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012 [1]

La mortalidad del carcinoma de endometrio es relativamente baja si se compara con otros tumores. La tasa de mortalidad ajustada por edad a nivel mundial es de 1.8/100.000, muy inferior a la del cáncer de cérvix (6.8/100.000) y ovario (3.7/100.000) (**Figura 4**) [1].

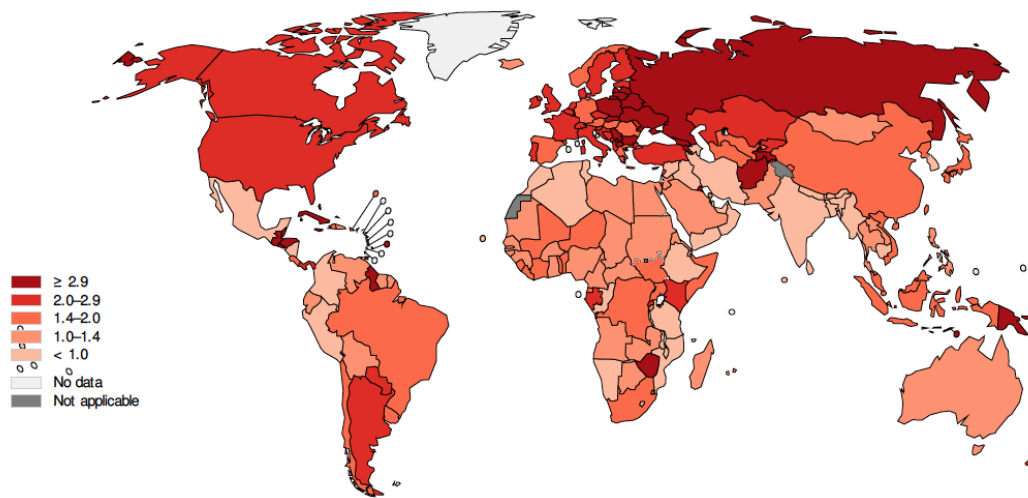


Figura 4 - Mortalidad ajustada por edad y por 100.000 mujeres debida a carcinoma de endometrio en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012

A nivel europeo, 23.728 mujeres murieron por esta enfermedad en el año 2012 (tasa ajustada por edad 3.9/100.000) y en España, 1.211 mujeres (tasa ajustada por edad 2,9/100.000). Las tasas de mortalidad ajustadas por edad presentan una distribución similar a las tasas de incidencia, máximas en Republica de Macedonia, Luxemburgo y Latvia (situándose entre 6-8/100.000).

1.2. FACTORES DE RIESGO

En la **Tabla 1** se resumen los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de carcinoma de endometrio [5]. Los estudios epidemiológicos han centrado sus esfuerzos fundamentalmente en el estudio de factores de riesgo asociados al desarrollo de carcinomas endometrioides, no estando tan claramente establecidos los factores de riesgo asociados al desarrollo de los carcinomas serosos y de células claras. No obstante, estos últimos parecen relacionarse con la obesidad, la multiparidad y la raza negra [2].

Tabla 1 - Factores de riesgo del Carcinoma de Endometrio tipo 1

Factor de riesgo	Riesgo Relativo (RR)
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Edad avanzada	2-3
Tamoxifeno	2-8
Menarquia temprana	ND
Menopausia tardía	2-3
Nuliparidad	2-3
Historia previa de esterilidad	2-3
Síndrome de ovario poliquístico	3
Obesidad	2-4
Hipertensión arterial	ND
Diabetes Mellitus	2
Tumor productor de estrógenos	ND
Síndrome de Lynch	10 Riesgo a lo largo de la vida del 22-50%
Síndrome de Cowden	Riesgo a lo largo de la vida del 13-19%
Historia familiar de cáncer de mama, endometrio, ovario o colon	ND

*ND: No Disponible

Datos procedentes de Oncoguía SEGO 2010 [5]

1.2.1. Exposición prolongada a estrógenos

La exposición prolongada a estrógenos endógenos y/o exógenos es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo del carcinoma de endometrio tipo 1 en mujeres postmenopáusicas [2,6]. En mujeres premenopáusicas el riesgo principal parece ser el déficit de progesterona [6]. Situaciones que predisponen a la exposición endógena y/o exógena de estrógenos son:

- **Obesidad:** En torno al 50% de las mujeres con carcinoma de endometrio presentan sobrepeso (IMC ≥ 25) u obesidad [7]. Recientemente ha sido publicada una revisión sistemática estableciéndose un incremento significativo de carcinoma de endometrio conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC), con un riesgo relativo (RR) aproximado de 1.5 para sobrepeso, 2.5 para obesidad grado 1, 4.5 para obesidad grado 2 y del 7.1 para obesidad grado 3 [8].
- **Anovulación crónica:** En mujeres que presentan una anovulación crónica, la producción crónica de estrógenos sin una contraposición adecuada de progesterona en la fase lútea del ciclo conlleva a una proliferación continua de la mucosa endometrial, que puede desencadenar hiperplasia y carcinoma. Situaciones que conllevan una anovulación crónica son el Síndrome de Ovario poliquístico (SOP), trastornos de la función tiroidea o niveles elevados de Prolactina. Así mismo, tanto la menarquia temprana como la menopausia tardía resultan en una exposición prolongada a estrógenos con mayor riesgo de ciclos anovulatorios [5].
- **Tumores productores de estrógenos:** Los tumores ováricos productores de estrógenos pueden tener un efecto similar. Los tumores de células de la granulosa son los que con

mayor frecuencia asocian carcinoma de endometrio, detectándose en el 25-50% de los casos hiperplasia endometrial y carcinoma en el 5-10% [9].

- Terapia Hormonal Sustitutiva (THS): El empleo de THS aumenta el riesgo de desarrollo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio (RR 2-20). Se trata de un efecto dependiente tanto de la dosis administrada como de la duración del tratamiento [10]. El empleo concomitante de progesterona, continuo o intermitente, disminuye el riesgo de forma considerable [11].
- Tamoxifeno: Un metaanálisis con más de 20000 mujeres con carcinoma de mama estableció que el tratamiento adyuvante con Tamoxifeno durante ≥ 5 años aumentaba el riesgo de carcinoma de endometrio de manera significativa en mujeres con edad igual o superior a 50 años (2.6 versus 0.8%; RR: 3.32, 95% CI 1.95-5.67) [12].

1.2.2. Edad al diagnóstico:

El 80% de los carcinomas de endometrio se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 60 años. Cuando el carcinoma de endometrio ocurre a edades menores de 50 años suele estar asociado a otros factores de riesgo como obesidad o nuliparidad, siendo frecuente también la diabetes e hipertensión arterial [2, 5, 7, 13].

1.2.3. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial

Las mujeres con diabetes mellitus e hipertensión arterial tienen un riesgo aumentado de padecer carcinoma de endometrio [7,14]. El riesgo de desarrollar carcinoma

endometrial es superior en la diabetes mellitus tipo 2, habiéndose establecido como factor de riesgo independiente con incrementos de riesgo entre 2-3 veces [14]. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina parecen ser los responsables del aumento de riesgo [7]. La insulina actúa como factor de crecimiento, favorece la síntesis del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF1, Insulin-like Growth Factor 1) que activa la proliferación celular, inhibe la apoptosis y reduce la producción de la proteína de unión a IGF1, estimula la producción de andrógenos en el ovario e inhibe la síntesis de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHGB, Sex Hormone Binding Globulin) [14]. En los últimos años, se ha establecido que las pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con Metformina presentan mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad, postulándose que la Metformina está implicada en la inhibición de la proliferación celular. Sin embargo, su uso como tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio aún no está extendido ni protocolizado [14].

1.2.4. Dieta

Los resultados sobre la influencia de la dieta en el desarrollo del carcinoma de endometrio son controvertidos y no concluyentes. Se ha asociado un incremento de riesgo en mujeres con una dieta rica en grasas, sin embargo no está claro que su papel como factor de riesgo sea independiente del desarrollo de obesidad [7].

1.2.5. Predisposición genética

Los principales síndromes hereditarios asociados al desarrollo de carcinoma de endometrio son el Síndrome de Lynch y el Síndrome de Cowden [15].

El Síndrome de Lynch, también conocido cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer), está producido por una mutación en uno de los genes reparadores de los errores de emparejamientos (MMR, Mismatch repair genes), MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Las mujeres portadoras de esta mutación tienen un riesgo a lo largo de su vida de desarrollar carcinoma de endometrio del 71%, un 25-50% de cáncer de colon y un 4-24% de cáncer de ovario. El 3-5% de los carcinomas de endometrio ocurren en el contexto de un Síndrome de Lynch. La incidencia global de síndrome de Lynch en pacientes con carcinoma de endometrio se sitúa en aproximadamente 2.3%, ascendiendo al 5-9% en mujeres menores del 50 años [15].

El síndrome de Cowden se caracteriza por mutaciones en la línea germinal de PTEN. Se asocia con un riesgo del 19-28% a lo largo de la vida de desarrollo de cáncer de endometrio [15].

1.3. FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Los principales factores protectores descritos para el desarrollo del carcinoma de endometrio son los anticonceptivos orales combinados y el hábito tabáquico. El consumo de fitoestrógenos presenta un carácter controvertido.

- Anticonceptivos orales combinados: El uso de anticonceptivos orales combinados se ha asociado a una reducción del riesgo de cáncer de endometrio del 30%. El efecto protector es mayor cuanto mayor sea la duración del uso, de manera que se incrementa en un 24% por cada 5 años de uso y persiste durante más de 30 años tras el cese del

mismo. Este efecto protector es debido al componente de progesterona que suprime la proliferación endometrial [7].

- Hábito tabáquico: El consumo de cigarrillos se ha asociado a una reducción del riesgo de carcinoma de endometrio en mujeres postmenopáusicas. Se postula que el efecto protector del tabaco se debe a que simula el metabolismo hepático de los estrógenos.
- Fitoestrógenos: Compuestos no esteroideas similares a los estrógenos humanos procedentes de los vegetales y que se encuentran en pequeñas cantidades en los alimentos. Tienen tanto actividad agonista (efecto estrogénico) como antagonista (antiestrógenos). Su asociación con el carcinoma de endometrio no está claramente establecida, de forma que la mayoría de los autores no han encontrado un aumento de riesgo de hiperplasia o carcinoma con el empleo de suplementos de fitoestrógenos en la dieta, mientras que otros han asociado su consumo a una disminución de riesgo de carcinoma de endometrio [2].

1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA. ASPECTOS MOLECULARES

El carcinoma de endometrio en realidad engloba un conjunto de entidades histológicas que se diferencian tanto desde el punto de vista morfológico, como epidemiológico y molecular. Por un lado, la OMS distingue nueve tipos histológicos del carcinoma de endometrio [5,16]. Por otro lado, la clasificación propuesta por Bokhman en

1983 propone dos grandes subgrupos basados en características epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas [5,13]. Finalmente, en los últimos años, está ganando cada vez más fuerza la estratificación según las características genéticas y moleculares, distinguiendo cuatro grupos dentro de los carcinomas epiteliales de endometrio [5,13].

1.4.1. Clasificación histológica

En la **Tabla 2** se expone la clasificación histológica de los tumores epiteliales del cuerpo uterino según la OMS [16]

Tabla 2 - Tipos histológicos del carcinoma de endometrio (OMS)

Tumor	Incidencia
Adenocarcinoma endometriode	
Variedad con diferenciación escamosa	
Variedad villoglandular	77%
Variedad secretora	
Variedad de células ciliadas	
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma seroso	7%
Adenocarcinoma de células claras	2%
Adenocarcinoma indiferenciado	2%
Adenocarcinoma mixto	8%
Carcinoma de células transicionales	-
Carcinoma de células pequeñas	-
Otros tipos	-

- **Adenocarcinoma endometriode**

Se constituye como el tipo histológico más frecuente, representando entre el 70% y el 80% de los carcinomas de endometrio [16]. Se caracteriza por presentar glándulas bien definidas revestidas por células epiteliales atípicas de morfología columnar o cilíndrica,

similares a las que se pueden observar en el endometrio normal (**Figura 5**). Se distinguen diversas variedades morfológicas: ciliada (tubárica), secretora, villoglandular y con diferenciación escamosa [7].

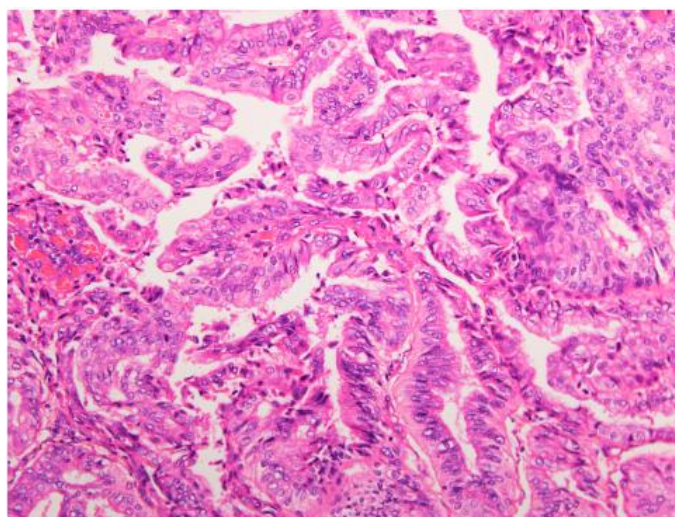


Figura 5 - Carcinoma endometrioide

Así mismo, basándose en sus patrones arquitecturales, han sido propuestos diversos sistemas de subclasificación dentro del carcinoma endometrioide. El sistema más empleado es el propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Distingue tres subgrupos en función del patrón de crecimiento sólido del componente glandular (**Tabla 3**) [7].

Tabla 3 - Sistema de gradación FIGO para el adenocarcinoma endometrioide y sus variantes

Grado	Definición
Grado 1*	Menos del 5% de patrón de crecimiento sólido
Grado 2*	Patrón de crecimiento sólido entre el 5-50% del tumor
Grado 3	Patrón de crecimiento sólido en más del 50% del tumor

* El grado tumoral se incrementa en una categoría si se objetiva marcada atipia nuclear

El sistema propuesto por Taylor y cols. [17] también se basa en el componente sólido del tumor, estableciendo dos grados de diferenciación: 1. Grado 1 con menos del 20% de componente de crecimiento sólido y 2. Grado 2 con más del 20% de componente de crecimiento sólido.

Finalmente, el sistema propuesto por Lax y cols. [18], también distingue entre adenocarcinomas de bajo y alto grado de diferenciación, considerando como alto grado aquel tumor que presenta al menos dos de las siguientes características arquitecturales: 1. Patrón sólido en más del 50% del tumor, incluyendo las zonas de diferenciación escamosa; 2. Necrosis tumoral; 3. Patrón infiltrativo tentacular en el miometrio, en contraposición al patrón expansivo.

Estos dos últimos sistemas presentan acuerdos interobservador mayores a los objetivados con el sistema FIGO, reportándose valores del índice Kappa, respectivamente, del 0,97 vs. 0,53 y del 0,65 vs. 0,22 [17,18]. Sin embargo su uso está poco extendido, siendo el sistema FIGO, como se ha comentado, el más empleado y el reportado por la mayoría de los autores en las publicaciones científicas.

- **Adenocarcinoma seroso**

Es el segundo tipo histológico más frecuente, constituyendo el 5-10 % del total de los carcinomas epiteliales de endometrio [16]. La arquitectura neoplásica puede variar desde tumores con crecimiento predominantemente papilar hasta tumores que adoptan un crecimiento fundamentalmente glandular. Todos los carcinomas serosos, independientemente de su patrón de crecimiento arquitectural, tienen en común el alto grado de atipia nuclear, con formación de macronúcleos y nucleólos prominentes. Se considera el subtipo histológico más agresivo, con tendencia a la invasión miometrial,

afectación extensa del espacio linfático y diseminación temprana fuera del útero (con mayor frecuencia de compromiso peritoneal difuso) [7,19,20]

- **Carcinoma de células claras**

Supone el 1-5% de los tumores [16]. Histológicamente, está caracterizado por la presencia de células tumorales de morfología poliédrica, con citoplasmas claros ricos en glucógeno y núcleos de alto grado. Arquitectalmente, pueden ser tubulares, papilares, túbulo-quísticos o sólidos y, muy frecuentemente, constan de una mezcla de dos o más de estos patrones. Al igual que el carcinoma seroso se considera de alto grado y en estadio avanzado [7].

- **Carcinoma mucinoso**

Tumores poco frecuentes (aproximadamente 1% del total). Se caracterizan por estar compuestos en más de un 50% por células tumorales que contienen mucina intracitoplasmática. Suelen ser típicamente de bajo grado y tener buen pronóstico. Presentan alta prevalencia de mutaciones en K-RAS [21].

- **Carcinoma mixto**

Este término se aplica cuando un carcinoma endometrial muestra dos o más patrones de diferenciación histológicos. Para que éste sea el diagnóstico, el componente menor debe representar al menos el 10% o más del tumor [7]

- **Carcinoma de células transicionales**

Tumor muy raro de endometrio. Desde el punto de vista morfológico, está constituido por células poligonales con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos

redondeados que se disponen alrededor de finos ejes conectivo-vasculares, adoptando una configuración papilar similar a la observada en los carcinomas transicionales de la vía urinaria. El pronóstico de este tipo de tumor no parece ser diferente al del adenocarcinoma convencional a igualdad de estadio.

- **Carcinoma de células pequeñas:**

Supone menos del 1% del total de los carcinomas epiteliales de endometrio. Se asemeja al carcinoma de células pequeñas del pulmón, por lo que desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células tumorales expresan marcadores de diferenciación neuroendocrina.

- **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.

1.4.2. Clasificación clínico-patológica

En 1983, Bokhman estableció dos grandes grupos en el carcinoma de endometrio: carcinomas tipo 1 y carcinomas tipo 2. Basó esta diferenciación en las características clínicas e histológicas, la expresión de receptores hormonales y el grado tumoral (**Tabla 4**) [2, 5,13,19]

Tabla 4 - Criterios de Bokhman para la clasificación del carcinoma de endometrio

	TIPO 1	TIPO 2
Proporción	80-90%	10-20%
Histología	Endometrioides-Mucinoso	Seroso-células claras
Edad	5ª-6ª década	6ª-7ª década
Asociación con estrógenos	Sí	No
Cuadros clínicos asociados	Síndrome metabólico: obesidad, dislipemia, hipertrigliceridemia y aumento de estrógenos endógenos	Ninguna
Endometrio	Anovulatorio	Atrófico
Lesión precursora	Hiperplasia atípica	Carcinoma intraepitelial
Grado histológico	Predominio de bajo grado	Alto grado
Pronóstico	Favorable (Supervivencia global a los 5 años del 85%)	Pobre (Supervivencia global a los 5 años del 55%)
Estabilidad genómica	Diploides Inestabilidad de microsatélites (40%)	Aneuploides
Mutación PTEN	Si	No
Sobreexpresión	K-ras	Her2/neu
Mutación TP53	No	Si

Modificado de Morice et al. [2] y Oncoguía SEGO 2010 [5]

Los tumores tipo 1 suponen alrededor del 80% del total, se asocian con la exposición a estrógenos y tienen generalmente un pronóstico favorable. Desde el punto de vista morfológico corresponden a adenocarcinomas endometrioides y sus variantes. Los tumores tipo 2 no están relacionados con la exposición a estrógenos, son tumores de alto grado que histológicamente corresponden a adenocarcinomas de tipo seroso y células claras, se presentan en edades más avanzadas y muestran una evolución más agresiva con peor pronóstico [2,5, 19,20].

Hasta la fecha esta clasificación se ha constituido como la principal para el estudio y manejo del carcinoma epitelial de endometrio. No obstante, a priori, es una simplificación de la realidad biológica, ya que algunos tumores no pueden incluirse claramente en ninguna de las categorías propuestas, e incluso en algunos casos es probable que durante la progresión tumoral algunas neoplasias del tipo 1 adquieran características propias de las del tipo 2.

1.4.3. Clasificación genética

Las alteraciones genéticas y moleculares difieren entre los diferentes subtipos histológicos del carcinoma de endometrio.

Los carcinomas endometrioides muestran inestabilidad de los microsatélites (IMS) y mutaciones en los genes PTEN, PIK3CA, K-RAS y beta-cateninas. Los carcinomas serosos muestran alteraciones en p53, inestabilidad cromosómica, y alteraciones moleculares en p16, e-cadherina y C-erbB2. Finalmente, los carcinomas de células claras se asocian con expresividad para el factor nuclear hepatocito 1 β (HNF1 β), mutaciones en PIK3CA, PTEN y ARID1A [19,20, 22].

El grupo de investigación para el genoma del cáncer (TCGA, The Cancer Genome Atlas Research Network), propone reclasificar los carcinomas endometrioides y serosos según sus principales mutaciones genéticas, teniendo implicaciones en la toma de decisiones del tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad. No obstante, ésta es una clasificación recientemente incorporada a las guías de manejo clínico del carcinoma de endometrio, siendo necesarios más estudios que validen su aplicabilidad clínica. Se resumen las principales características de esta clasificación en la **Tabla5** [19,23].

Tabla 5 - Clasificación genética del carcinoma epitelial de endometrio

Característica	POLE (Ultramutado)	MSI (Hipermutado)	Bajo número de copias (Endometriode)	Alto número de copias (Serous-like)
Alteraciones en el número de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación IMS/MLH1	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones genéticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy alta	Alta	Baja	Baja
Tipo histológico	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso Endometriode Mixto
Grado tumoral	Mixto (G1-G3)	Mixto (G1-G3)	G1-2	G3
Progresión libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

IMS: Inestabilidad de microsatélites

Modificado de Murali et al. [19] y Oncoguía SEGO 2016 [23]

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 90% de las pacientes con carcinoma de endometrio presentan sangrado uterino anómalo. La probabilidad de un cáncer de endometrio en una mujer con metrorragia postmenopáusica es del 5-10%, incrementándose con la edad y con la presencia de factores de riesgo [2,5,7,23]. Por ello, ante todo sangrado en mujer postmenopáusica debe descartarse la presencia de hiperplasia endometrial y/o carcinoma de endometrio. Así mismo, mujeres

premenopáusicas con factores de riesgo, deben ser estudiadas con el mismo fin, especialmente aquellas refractarias a tratamiento [7]

En casos avanzados de la enfermedad pueden presentarse síntomas similares a los de un carcinoma de ovario avanzado, como distensión o dolor abdominal, saciedad temprana, cambios en el ritmo intestinal o vesical, astenia o pérdida de peso [7]. En un 1-5% de los casos, 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 [5,7, 23,24]

1.6. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de una hiperplasia y/o carcinoma de endometrio, se recomienda, en primera instancia, realizar una ecografía ginecológica transvaginal o, en su defecto, transrectal [23]. Esta técnica permite, en primer lugar, descartar patología orgánica que justifique un sangrado uterino anómalo (pólipos, miomas), y, en segundo lugar, valorar tanto el grosor como la vascularización endometrial. Un grosor endometrial mayor de 5mm presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 54% para el despistaje del carcinoma de endometrio en mujeres postmenopáusicas [2,25], por lo que, clásicamente, éste ha sido el punto de corte establecido como patológico. No obstante, recientemente, algunas guías clínicas, entre ellas la propuesta por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), han modificado sus indicaciones y recomiendan establecer el punto de corte en 3mm, reportando una sensibilidad del 98% y una especificidad del 35% [2,23,25]

El diagnóstico de confirmación requiere siempre el estudio histológico en una biopsia endometrial. La biopsia endometrial puede tomarse de forma ambulatoria mediante

dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier o guiada por histeroscopia diagnóstica, o bien, mediante la realización de un legrado fraccionado bajo sedación anestésica.

El legrado fraccionado se ha constituido clásicamente como el método diagnóstico de elección en el carcinoma de endometrio. Presenta la ventaja de ser la técnica con la que se obtiene mayor cantidad de muestra para estudio histológico [27-29]. No obstante, requiere de ingreso hospitalario y de empleo de anestesia, así como ofrece un perfil de seguridad más desfavorable que el de la biopsia por aspiración o la histeroscopia diagnóstica, por lo que, actualmente, está en desuso [2, 5,23,26]. La biopsia dirigida por histeroscopia, por el contrario, es una prueba bien tolerada que no requiere de ingreso hospitalario ni de sedación anestésica. Permite la visualización y la toma de biopsia tanto de lesiones focales como difusas. Presenta una sensibilidad del 98%, una especificidad de 95%, un valor predictivo positivo (VPP) de 96% y un valor predictivo negativo (VPN) del 98%, tanto para patología benigna como maligna. En consecuencia, actualmente, se considera la técnica Gold Estándar en el diagnóstico del carcinoma de endometrio [30].

No obstante, la tasa de detección mediante dispositivos de aspiración también es alta, situándose entre el 80 y el 99% [7], por lo que, algunos autores consideran debe ser la primera prueba a realizar ante la sospecha clínica y ecográfica de hiperplasia y/o carcinoma de endometrio [23]. En contraposición, presenta una alta tasa de falsos negativos, en torno al 10% [26], de manera que, si la sospecha es elevada y el resultado es negativo, se recomienda realizar otra prueba confirmatoria adicional, preferiblemente histeroscopia diagnóstica. Este motivo hace que algunos autores se inclinen, en los casos de alta sospecha, por la realización directamente de histeroscopia diagnóstica, disminuyendo el tiempo para el diagnóstico definitivo. Recientemente han sido ensayados Kits basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores, que combinados con el análisis de la biopsia de aspirado tienen un alto VPN, próximo al 99%, con una

sensibilidad del 91% y una especificidad del 97%. Estos resultados podrían ser ligeramente superiores a los de la histeroscopia, de manera que la generalización de su uso podría, en un futuro, reducir los casos en los que sea necesaria la realización de histeroscopia [31]

1.7. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

En los estadios clínicos iniciales, el tratamiento primario de elección del carcinoma de endometrio es la histerectomía total con anexectomía bilateral. El tratamiento adyuvante, ya sea con radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambas, va a depender del estadio quirúrgico o definitivo y la presencia de diversos factores considerados de riesgo.

En los estadios avanzados, el tratamiento primario va a estar condicionado por la extensión y la resecabilidad de la enfermedad. En los casos en los que la enfermedad es resecable, se considera de elección la cirugía de cito-reducción primaria seguida de tratamiento adyuvante sistémico. Los casos con enfermedad irresecable son candidatos a tratamiento sistémico primario, pudiéndose plantear de forma individualizada la cito-reducción secundaria o la cirugía primaria con finalidad paliativa [5,13,23]

A continuación se exponen las bases del tratamiento quirúrgico primario y adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia) del carcinoma de endometrio. Los factores considerados pronósticos y las recomendaciones de tratamiento adyuvante basadas en los mismos se desarrollan en el apartado 1.8.7 del capítulo de introducción.

1.7.1. Estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio

En el año 1988, la FIGO estableció que la estadificación del carcinoma de endometrio debía ser quirúrgica (**Tabla 6**). Posteriormente, en el año 2009 (tabla 6), modifica los criterios de alguna de las categorías (**Tabla 7**) [5]

Tabla 6 - Estadificación FIGO 1988

Estadio	Definición	
0	Carcinoma in situ preinvasivo	
I	IA	Tumor limitado al endometrio
	IB	Invasión menor al 50% del miometrio
	IC	Invasión igual o superior al 50% del miometrio
II	IIA	Invasión endocervical: sólo glándulas
	IIB	Invasión del estroma cervical.
III	IIIA	Invasión de la serosa y/o anejos (extensión directa o metástasis) y/o citología positiva en ascitis o lavados peritoneales
	IIIB	Afectación vaginal (directa o metastásica)
	IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
IV	IVA	Invasión de la mucosa: vejiga y/o intestinal (El edema bulloso no es suficiente para clasificarlo como estadio IV)
	IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

Modificado de Morice P. et al [5]

Tabla 7 - Estadificación FIGO 2009

Estadio	Definición	
I	IA	Tumor limitado a endometrio Invasión miometrial menor al 50% del miometrio
	IB	Invasión miometrial igual o superior al 50% del miometrio.
II	Invasión del estroma cervical	
III	IIIA	Invasión de la serosa y/o anejos
	IIIB	Invasión de vagina y/o parametrios
	IIIC	IIIC1: Metástasis en ganglios pélvicos
		IIIC2: Metástasis en ganglios praaórticos con/sin afectación ganglionar pélvica
IV	IVA	Invasión de mucosa vesical y/o intestinal
	IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

Modificado de Oncoguía SEGO 2010[5]

Los cambios establecidos en la clasificación del año 2009, empleada en la actualidad, respecto a la clasificación de 1988 son:

1. Las categorías IA (tumor limitado a endometrio) y IB (tumor con invasión menor al 50% del miometrio) se agrupan en una sola, quedando el estadio I dividido únicamente en dos estratos.
2. La afectación glandular endocervical desaparece como criterio modificador de estadio, de manera que el estadio II se define exclusivamente como la afectación del estroma cervical
3. En el Estadio IIIA desaparece la citología peritoneal positiva como criterio de riesgo.

4. El estadio IIIB, además de la afectación de la vagina, incluye la afectación del parametrio
5. Se divide el estadio IIC en dos subgrupos: IIC1(metástasis pélvicas) y IIC2 (metástasis paraórticas con o sin afectación de los ganglios pélvicas).

Por lo tanto, en base a los criterios establecidos por la FIGO, actualmente se considera cirugía de estadificación completa aquella que incluye histerectomía total extrafascial con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía paraaórtica. La realización de lavado peritoneal, aunque no es un criterio imprescindible, sí está recomendada [5,13,23]. En todos los casos debe efectuarse, además, una inspección completa y minuciosa de las estructuras abdominales (diafragma, hígado, omento, superficie peritoneal pélvica e intestinal), con toma de biopsias de todas las zonas sospechosas de afectación. En los tipos histológicos seroso-papilar y células claras se incluye además, la realización de omentectomía inframesocólica [2].

Respecto a la extensión anatómica de la linfadenectomía, se considera que, a nivel pélvico, deben incluirse los ganglios de la zona distal del tercio medio de la arteria iliaca común, la zona anterior y medial de la mitad proximal de arteria y vena ilíacas externa, incluyendo la fosa obturatriz. A nivel paraaórtico, se debe realizar 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 consideran necesario extender la linfadenectomía paraaórtica hasta la salida de la arteria renal izquierda en carcinomas seroso-papilares o células claras [32]. Mariani y cols. describen una tasa de afectación ganglionar del 77% en el territorio

anatómico comprendido entre la arteria mesentérica inferior y los vasos renales en este tipo de tumores [13]. El número de ganglios extirpados durante la linfadenectomía también ha sido postulado como marcador subrogado de una técnica adecuada. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál debe ser el número óptimo para descartar con seguridad la presencia de metástasis. Mientras algunos autores establecen que deben extirparse al menos 20 ganglios pélvicos y 10 paraaórticos [33,34], otros estudios de pequeño tamaño establecen el límite en un total de 15 ganglios (10 pélvicos y 5 paraaórticos) [33, 35,36].

No obstante, aunque la realización de linfadenectomía constituye una parte integral de la estadificación quirúrgica completa, su ejecución de forma sistemática en todas las pacientes es uno de los aspectos controvertidos en el tratamiento del carcinoma de endometrio. Por un lado, el conocimiento del estado ganglionar permite el correcto asesoramiento sobre la terapia adyuvante. El trabajo del Gynecologic Oncology Group (GOG) 33 [37] fue uno de los primeros estudios que describió la beneficios de la estadificación quirúrgica, objetivándose que entre el 5% y 9% de las pacientes con estadio clínico inicial presentaban enfermedad extrauterina y que, entre el 15% y el 25% se beneficiarían de terapia adyuvante por encontrarse factores histológicos de mal pronóstico. Por otro lado, la linfadenectomía es una técnica que no está exenta de complicaciones y que presenta un valor terapéutico discutido en estadios iniciales. Dos grandes estudios aleatorizados, el estudio ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer) [38] y el realizado por Benedetti P. y cols. [39], no objetivaron beneficios en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con tumores clínicamente confinados a útero, que fueron randomizadas a cirugía estándar (histerectomía total con anexectomía bilateral, lavados peritoneales, palpación de los nódulos paraaórticos con muestreo de los aumentados de tamaño) o a

cirugía estándar con linfadenectomía iliaca y de la fosa obturatriz. Ambos estudios, no obstante, han sido criticados posteriormente por sus limitaciones técnicas y metodológicas.

Teniendo en cuenta ambos aspectos, son varios los autores que proponen evitar la linfadenectomía en aquellas pacientes en las que, a priori, la probabilidad de afectación ganglionar sea baja. Las características tumorales primarias están íntimamente relacionadas con el riesgo de afectación ganglionar. En 1987 Creasman estableció que a mayor grado histológico y/o mayor infiltración miometrial, la probabilidad de afectación ganglionar tanto pélvica como paraaórtica, se incrementaba [40]. En el año 2000, Mariani y cols. [41], establecieron que en tumores endometrioides limitados al útero, con grado histológico 1 ó 2, con invasión miometrial menor del 50% y tamaño tumoral menor de 2 cm, la probabilidad de afectación ganglionar es prácticamente del 0%. Otros autores, como se comentará más adelante en profundidad, también consideran la invasión del espacio linfovascular como criterio de riesgo de afectación ganglionar pélvica y paraaórtica [42-55]. Recientemente la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society for Medical Oncology) ha publicado sus recomendaciones clínicas actualizadas sobre el manejo del carcinoma de endometrio. Respecto a la realización de linfadenectomía sistemática en estadios iniciales, establecen que ésta debe realizarse en tumores con infiltración miometrial mayor del 50%, independientemente del grado histológico, y en pacientes con grado histológico 3 y/o invasión del espacio linfovascular, independientemente de la profundidad de la infiltración [13].

Por último, en cuanto a la vía de abordaje de elección en la estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio, en el estudio LAP-2 [56], publicado en el año 2009 por el GOG, que incluyó un total de 1682 pacientes randomizadas a cirugía de

estadificación completa con laparoscopia vs. Laparotomía se objetivó que ambas técnicas presentaron un perfil de seguridad equivalente, con una tasa similar de complicaciones intraoperatorias, y con un nivel de detección de estadios avanzados similar ($p=0,87$). Sin embargo, las complicaciones en el postoperatorio inmediato fueron menor en el grupo tratado mediante vía laparoscópica (14% vs 21%, $p<0,001$). Posteriormente, en el año 2012, el mismo grupo presentó los resultados de este estudio en términos de SLE y SG [57]. Tras un seguimiento medio de 59 meses, objetivaron tasas de supervivencia superponibles entre ambas vías de abordaje. Estos resultados han sido corroborados posteriormente por otros autores [13]. Por lo tanto, actualmente las técnicas mínimamente invasivas se consideran de elección frente a la vía laparotómica [2,13,23].

1.7.2. Tratamiento adyuvante

1.7.2.1. Radioterapia externa adyuvante

El beneficio de la radioterapia externa adyuvante (RTE) en estadios clínicos iniciales ha sido evaluado principalmente en cuatro ensayos clínicos [38, 58-60] y un metanálisis que los incluye [61].

En el año 1980, Aalders y cols. [58] realizaron un ensayo clínico con un total de 540 pacientes con estadio clínico I, randomizadas a recibir RTE tras tratamiento quirúrgico primario. La tasa de recidiva pélvica fue significativamente menor en el grupo tratado con RTE (1,9% vs 6,9%, $p<0,01$). Sin embargo, no se objetivaron diferencias en la SG a los cinco años entre ambos grupos de estudio (91 vs. 89%). De forma análoga, el estudio multicéntrico PORTEC-1 [59] analizó la influencia de la RTE adyuvante en un total de 715 pacientes con estadio I que cumplían alguna de las siguientes características: 1. Invasión miometrial mayor del 50% o grado histológico 2; 2. Invasión miometrial superficial y grado

histológico 3. Tras un seguimiento medio de 52 meses, las pacientes con RTE presentaron menores tasas de recidiva de la enfermedad (14% vs. 4%, $p < 0,001$), sin objetivarse diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos grupos de estudio (85% vs 81%, $p = 0,13$). El estudio ASTEC obtuvo resultados similares [38]

A diferencia de los anteriores, el estudio del GOG-99 [60] estableció como criterio de inclusión la realización de cirugía de estadificación completa (con linfadenectomía pélvica y paraaórtica), excluyéndose del análisis las pacientes con ganglios negativos. De nuevo, la RTE no presentó un beneficio en la supervivencia global (96% vs. 89%, $p = 0,009$) pero sí una disminución significativa de la tasa de recidiva (8,5% vs 1,6%). Finalmente, el metaanálisis realizado Kong confirmó que la RTE (con o sin braquiterapia concomitante) no aumentaba de manera significativa la supervivencia global (HR=0,99; 95% IC 0,82-1,20, $p = 0,95$), pero sí disminuía la probabilidad de recidiva local (HR=0,36, 95% IC 0,25-0,52, $p < 0,001$) [61].

Por lo tanto, el empleo de RTE en pacientes con estadio inicial y factores de riesgo ha demostrado ser eficaz en la disminución de la recidiva local de la enfermedad sin mejorar de forma significativa las tasas de SG.

1.7.2.2 Braquiterapia vaginal adyuvante

El papel de la braquiterapia vaginal (BTV) en estadios iniciales también ha sido analizado por varios autores [13, 62, 63].

El estudio PORTEC- 2 [62] incluyó un total de 427 pacientes con carcinomas tipo endometrioide catalogadas como riesgo intermedio que, tras tratamiento quirúrgico primario, fueron randomizadas a recibir RTE o BTV. Los autores objetivaron una eficacia similar de ambas modalidades de tratamiento en el control local de la enfermedad, sin

diferencias significativas en las tasas de recidiva a distancia, ni en las tasas de SG s (84,8% vs 79,6%, $p=0,57$) ni de SLE (82,7% vs. 78,1%, $p= 0,74$) entre ambas modalidades de tratamiento. Sin embargo, las complicaciones derivadas del tratamiento fueron menores en el grupo tratado con BTV. Los autores concluyeron, por tanto, que el empleo de BTV adyuvante en pacientes de moderado-alto riesgo presentaba un control equivalente de la enfermedad local respecto a la RTE, con menores efectos adversos, debiendo ser considerado el tratamiento adyuvante de elección en estas pacientes. Estos resultados han sido confirmados en otros trabajos en los que la BTV ha sido comparada con el empleo de RTE con o sin BT concomitante [13,63].

Por lo tanto, en pacientes de moderado riesgo de recidiva, empleo de BTV ofrece un control de la enfermedad local equivalente al uso de la RTE con un perfil de efectos secundarios menos agresivo.

1.7.2.3 Quimioterapia adyuvante

En el año 2006, Randal y cols. [64] publican los resultados de un estudio clínico comparando la irradiación abdominal completa (WAI, Wall abdominal irradiation) frente a la combinación de Doxorubicina y Cisplatino, en el tratamiento adyuvante de pacientes con estadio avanzados (III-IV) y residuo tumoral menor de 2 cm. El empleo de quimioterapia en estas pacientes mejoró de forma significativa tanto la SLE como la SG.

Sin embargo, en estadios iniciales la quimioterapia de forma aislada no parece ofrecer ventajas frente al empleo de RTE. El estudio italiano de Maggi y cols. [65] comparó el empleo de RTE frente a la quimioterapia (Ciclofosfamida, Cisplatino y Doxorubicina) como tratamiento adyuvante en pacientes con estadio inicial y criterios de alto riesgo. Tras un seguimiento medio de 95,5 meses, no se encontraron diferencia significativas en las

tasas de SG (81% vs 85%, $p=0,31$) entre ambos grupos de estudio. De forma análoga, el estudio japonés JGOG-2003 [66], con un total de 385 pacientes randomizadas a RTE o quimioterapia tras tratamiento quirúrgico primario, no diferencias significativas en la supervivencia global de ambos grupos de estudio (89,6% vs 87,2%). En ambos estudios, la tasa de recidiva a distancia fue menor en las pacientes tratadas con quimioterapia, sin embargo, las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Por lo tanto, la quimioterapia adyuvante es el tratamiento de primera línea en las pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo, a día de hoy, no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con la RTE en pacientes con estadios iniciales y criterios de alto moderado-alto riesgo de recidiva

Por último, teniendo en cuenta el perfil de actuación de la quimioterapia adyuvante (tendencia a disminuir la recidiva a distancia) y la RTE (disminución de la recidiva local) se plantea la necesidad de comparar los resultados, en términos de SLE y SG, del empleo de RTE aislada frente a la combinación de RTE y quimioterapia. Tanto el ensayo randomizado de la Nordic Society of Gynaecological Oncology/european Organization for the research and treatment of cancer (NSOG 9501/EORTC) como el realizado por el GOG en el Instituto Mario Negri (ManGo-trial), pretendían responder esta pregunta. Ambos compararon la eficacia de empleo de un régimen secuencial de RTE con quimioterapia (Doxorubicina y Cisplatino) frente al empleo de RTE aislada en pacientes con moderado-alto riesgo de recidiva. Los resultados de ambos estudios fueron publicados conjuntamente por Hogberg y cols. en el año 2010 [67], objetivándose que el régimen combinado de RTE-QT mejoraba de forma significativa la SG a los cinco años (81, vs 73%, $p=0,0047$). Por lo que, actualmente, en pacientes con alto riesgo de recidiva, se recomienda la combinación de ambas modalidades de tratamiento.

1.8. INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Se define afectación o invasión del espacio linfovascular (IELV) como la presencia de células tumorales en el interior de los vasos linfáticos (invasión linfática) y/o sanguíneos (invasión vascular) (**Figura 6**) [68].

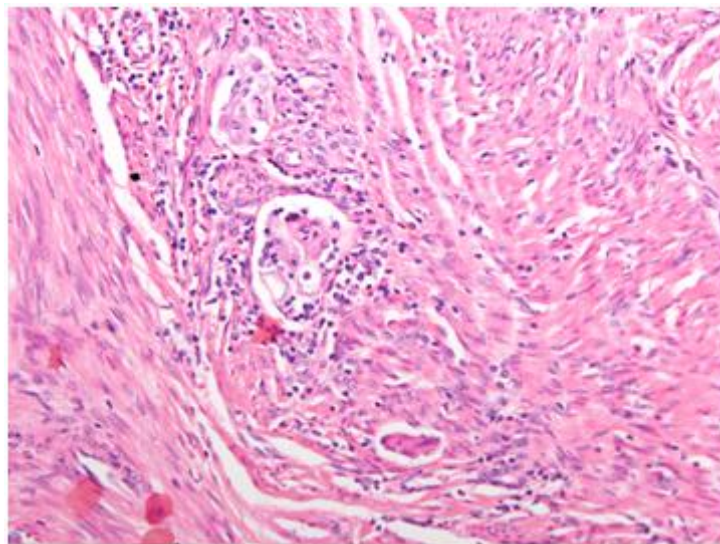


Figura 6 - Diagnóstico de IELV mediante tinción con Hematoxilina Eosina

Se considera uno de los pasos iniciales en el proceso de diseminación tumoral. Teóricamente, cuando la invasión vascular y/o linfática ocurre, las células tumorales tienen potencial para metastatizar tanto a los ganglios regionales como a distancia. El hallazgo histológico de IELV se ha correlacionado de manera significativa con la presencia de metástasis ganglionares, mayores tasas de recidiva tumoral y menores tasas de supervivencia global [44-55, 68-85].

1.8.1. Incidencia. Técnicas diagnósticas

1.8.1.1. Tinción con hematoxilina eosina

La detección histológica mediante tinción con hematoxilina eosina de células tumorales confinadas en espacios delimitados por células endoteliales se constituye como el método estándar de diagnóstico de la IELV (**Figura 6**).

No obstante, este método presenta tres grandes limitaciones. En primer lugar, las células tumorales contenidas en el espacio linfovascular pueden no ser detectadas mediante la tinción si se encuentran en un número pequeño y rodeadas por un gran número de células hematopoyéticas normales o si han sido englobadas en un coágulo de fibrina. En segundo lugar, diferenciar la invasión estromal de las células tumorales que se encuentran completamente contenidas en el espacio linfovascular puede resultar complejo. En tercer lugar, la retracción tisular alrededor de las islas tumorales puede actuar como artefacto que dificulte la detección real de la invasión linfática y/ o vascular.

La incidencia descrita en la literatura de IELV detectada mediante hematoxilina eosina en el carcinoma de endometrio varía entre el 5 y el 42% [42-44, 50,52-55,60,68,69, 72-75, 78-79, 81,82, 87-89, 90-95] . La heterogeneidad de las pacientes incluidas en los diferentes estudios, la ambigüedad en la definición de la IELV, así como la subjetividad en la detección de IELV podrían explicar el margen de incidencia tan amplio reportado en la literatura [96]. Así mismo, como se expondrá más adelante, la presencia de IELV puede estar relacionada con el grado y tipo histológico, la profundidad de la invasión miometrial y/o el estadio tumoral. En la **Tabla 8** se presentan los datos de incidencia de IELV reportados en la literatura en el carcinoma de endometrio, incluyendo carcinomas tipo 1 y tipo 2. En la **Tabla 9** se muestran los datos de incidencia de IELV reportados en la literatura en series que incluyen exclusivamente carcinomas endometrioides.

Tabla 8 - Incidencia de la presencia de IELV en el carcinoma de endometrio

Estadios tumorales incluidos	Autor (año)	n	Incidencia n(%)	Tipos histológicos incluidos (%)
Enfermedad confinada al útero (I-II)	Tsuruchi (1995)	92	30 (32.6%)	Tipo endometriode (80%) Tipo no endometriode (20%)
	Keys (2003)	448	91(20%)	Tipo Endometriode (95%) Tipo no endometriode (5%)
	Gemer (2007)	699	40 (5,7%)	Tipo endometriode (92%) Tipo no endometriode (8%)
	Gaducci (2011)	511	74 (14.5%)	Tipo endometriode (93%) Tipo no endometriode (7%)
	Zhang (2013)	239	14 (5.9%)	Tipo endometriode (87%) Tipo no endometriode (13%)
	Koskas (2013)	485	113 (23,3%)	Tipo endometriode (93%) Tipo no endometriode (7%)
	Loizzi (2013)	399	61 (15%)	Tipo endometriode (90%) Tipo no endometriode (10%)
Todos los Estadios (I-IV)	Hachisuga (1999)	303	127 (41.9%)	Tipo endometriode (59%) Tipo no endometriode (41%)
	Cohn (2002)	366	92 (25%)	Tipo endometriode (86%) Tipo no endometriode (14%)
	Briet (2004)	609	123 (25.6%)	Tipo endometriode (87%) Tipo no endometriode (13%)
	Mannelqvist (2009)	276	99 (36%)	Tipo endometriode (93%) Tipo no endometriode (7%)
	Vainzoglu (2013)	261	62 (23.8%)	Tipo endometriode (90%) Tipo no endometriode (10%)
	Hanh (2013)	438	163 (37.2%)	Tipo endometriode (78%) Tipo no endometriode (22%)
	Aristizabal (2014)	508	198 (38.9%)	Tipo endometriode (84%) Tipo no endometriode (16%)
	Benlifallah (2014)	496	144(29%)	Tipo endometriode (83%) Tipo no endometriode (17%)

Tabla 9 . Incidencia de la presencia de IELV en el carcinoma de endometrio exclusivamente endometriode

Estadios tumorales incluidos	Autor (año)	n	Incidencia n (%)
Enfermedad confinada a útero (I-II)	Nofech-Mozes (2008)	513	116 (22.6%)
	Known (2009)	316	27 (8.5%)
	O'Brien (2009)	41	5(12%)
	Alexander Sefre (2009)	77	15 (19%)
	Rasol (2010)	176	61 (35%)
	Bosse (2012)	926	129 (13.9%)
	Laufer (2013)	181	57 (31.5%)
	Weinberg (2013)	388	99 (30%)
Enfermedad inicial y localmente avanzada (I-III)	Alexander Sefre (2004)	90	17 (19%)
	Desrosiers (2008)	366	92 (25%)
	Fujimoto (2009)	355	123 (34.6%)
	Boren (2012)	169	46 (28%)
	Zhang (2012)	645	57 (8,8%)
	Bendifallah 2014	396	105 (26.5%)
	Bendifallah (2015)	523	91 (17.4%)
	Solmaz (2015)	827	139 (16.8%)
	Jorge (2016)	25907	3928 (15.2%)
Todos los estadios (I-IV)	Gutupalli (2012)	628	196 (31%)
	Akbayir (2012)	466	121(26%)
	Pollom (2015)	296	97 (32.7%)

Cuando se analizan trabajos que incluyen histologías exclusivamente endometrioides, la incidencia de la IELV varía entre el 8,5% y el 31,5% en enfermedad confinada al útero y asciende al 25-33% cuando se incluyen todos los estadios tumorales. Recientemente Jorge y cols. [50] han publicado la serie más larga de pacientes con carcinoma tipo endometriode reportada en la literatura. Incluyen un total de 25907 pacientes obteniendo una incidencia de IELV del 15.2%. En las series que incluyen tanto histologías endometrioides como no endometrioides, la incidencia suele ser ligeramente superior, situándose entre el 6% y el 32% en enfermedad confinada al útero y entre el 25% y el 42% cuando se incluyen todos los estadios.

Por lo tanto, tanto las limitaciones propias del diagnóstico mediante tinción con hematoxilina eosina como las características tumorales primarias podrían estar condicionando que el rango de incidencia descrito en la literatura de IELV varíe entre el 5% y el 42%, siendo difícil establecer un valor único y real.

1.8.1.2. Técnicas de inmunohistoquímica

Con el objetivo de optimizar la detección de la IELV, han sido ensayadas diversas técnicas de inmunohistoquímica basadas en el empleo de marcadores moleculares de células endoteliales (CD31, CD34, Factor VII, colágeno tipo IV) [97], de células específicas de endotelio linfático (podoplanina, D2-40, LYVE-1, Prox 1, PCK-D6) y de células tumorales [68,69,97,98]. El empleo de técnicas de inmunohistoquímica evita las limitaciones descritas de la tinción clásica y permite la detección de cantidades muy pequeñas de células tumorales invadiendo el espacio linfovascular, habiendo sido descrito un incremento del 12% en la detección de IELV [91]. La incidencia de IELV con tinciones

duales se sitúa en torno al 50% [68,90,97]. No obstante, en contraposición al diagnóstico con hematoxilina eosina, este aumento en la incidencia de IELV no parece correlacionarse de manera significativa con el pronóstico de la enfermedad [86].

Con la finalidad de establecer más claramente el valor clínico de las técnicas de inmunohistoquímica en la detección de la IELV, algunos autores han analizado la importancia de la invasión linfática aislada frente a la invasión vascular aislada empleando marcadores selectivos de endotelio linfático siendo los resultados controvertidos [69, 91, 99]. En pacientes con estadios iniciales, Alexnader-Sefre y cols. [69] objetivaron que la invasión linfática aislada presentaba una asociación estadísticamente significativa con la profundidad de invasión miometrial, las tasas de recidiva y la SLE estimada a los cinco años. Sin embargo, no objetivaron una asociación significativa entre estos parámetros y la invasión vascular aislada o la IELV global. Contrariamente, en pacientes tanto con estadios iniciales como avanzados, Mannelqvist [91] y Vandepunt [99] objetivaron la invasión vascular aislada como el único factor asociado de forma significativa con menores tasas de SG, no encontrando diferencias significativas en términos de supervivencia cuando analizan la invasión linfática aislada o la IELV global. En base a estos trabajos, se intuye que en estadios iniciales podría influir más la invasión linfática y en estadios avanzados la invasión vascular. No obstante, son necesarios más estudios para extraer conclusiones más robustas.

En definitiva, la tinción con hematoxilina eosina se constituye como el método diagnóstico estándar para la detección de IELV, ya que, pese a sus limitaciones, es el único que, a día de hoy, ha demostrado tener una correlación significativa con el pronóstico del carcinoma de endometrio en términos de recidiva y mortalidad.

1.8.1.3. Fenómeno de pseudoinvasión linfovascular

Algunos autores han detectado un aumento en las tasas de detección de IELV con la introducción de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en la estadificación del carcinoma de endometrio [100-102]

Logani y cols. [100] establecen que el balón intracavitario presente en algunos movilizadores empleados para la manipulación uterina durante la histerectomía laparoscópica, produce un aumento de presión intracavitaria que genera una translocación mecánica de células tumorales al interior del espacio linfovascular. Este fenómeno no se correspondería con una invasión tumoral real del espacio linfovascular sino con un artefacto, denominado “pseudoinvasión linfovascular”, que podría llevar a errores de diagnóstico histopatológico, con mayores tasas de detección de IELV.

Kithara y cols. [101] también describen fenómenos de pseudoinvasión linfovascular en cirugías mínimamente invasivas. Sin embargo, para estos autores el mecanismo de producción no se debe al aumento de presión intracavitaria del balón intrauterino, sino a una translocación mecánica durante la preparación de la muestra para el estudio histopatológico definitivo. Establecen que el manipulador uterino favorece la disrupción tumoral, especialmente en tumores polipoideos, generando fragmentos tumorales que durante el procesamiento de la pieza quirúrgica son desplazados al interior de los vasos linfáticos o sanguíneos de mayor calibre, dispuestos especialmente en el tercio externo del miometrio. Todo ello puede generar un sobrediagnóstico de IELV cuando no se conocen estos artefactos anatomopatológicos.

Para el diagnóstico diferencial entre la IELV verdadera y la pseudoinvasión linfovascular, Folkins [102] establece que, en los casos de IELV, las células tumorales se encuentran adheridas entre sí y perfectamente ajustadas al contorno del espacio linfovascular, mientras que en los casos de pseudoinvasión linfovascular, están disgregadas

y flotando libremente en los espacios vasculares. Así mismo, los casos de IELV verdadera presentan células tumorales con citoplasmas más eosinófilos, localizadas generalmente en los espacios linfáticos adyacentes a los vasos grandes, mientras que en los casos de pseudoinvasión las células presentan una morfología similar a la masa tumoral principal, localizándose preferiblemente en espacios adyacentes al tumor invasivo con artefactos de retracción.

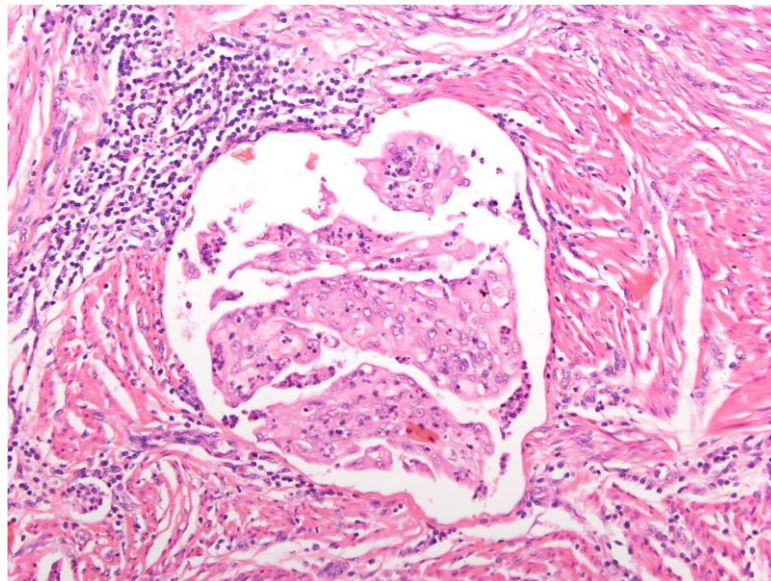


Figura 7 - Invasión del espacio linfático por parte de células tumorales en un carcinoma de endometrio tipo endometriode. Se objetivan células tumorales adheridas entre sí y ajustadas al contorno del espacio limitado completamente por células endoteliales

1.8.2. Sistemas de clasificación de la invasión del espacio linfovascular

Con el objetivo de homogeneizar la definición de la presencia de IELV, han sido propuestos sistemas de clasificación en dos, tres o cuatro estratos (**Tabla 10**) [74,76,81,86]

Tabla 10 - Sistemas de estratificación de la invasión del espacio linfovascular (IELV)

Sistema	Categorías	Definición
Dos estratos	Ausencia de IELV	No cumple criterios diagnósticos
	Presencia de IELV	Presencia de células tumorales en el interior de un espacio rodeado completamente por células endoteliales
Tres estratos	Ausencia de IELV	No cumple criterios diagnósticos
	IELV focal	Un foco aislado de IELV alrededor del tumor
	IELV marcada	Múltiples focos de IELV o IELV difusa alrededor del tumor
Cuatro estratos	Ausencia de IELV	No cumple criterios diagnósticos
	IELV mínima	Una pequeña cantidad de vasos están involucrados en la zona próxima al tumor
	IELV moderada	Una cantidad más amplia de vasos están involucrados y ocupan una zona mayor de afectación alrededor del tumor
	IELV prominente o severa	Múltiples vasos involucrados, de manera difusa y alcanzando la zona más profunda del miometrio.

Modificado de Bose et al [76]

Recientemente, Bose y cols. [76] han publicado los resultados de un estudio retrospectivo con un total de 926 piezas histológicas procedentes de los estudios PORTEC-1 y PORTEC-2, comparando el valor pronóstico de los distintos sistemas de estratificación de la IELV (dos, tres y cuatro estratos). Realizan una revisión anatomopatológica de las piezas quirúrgicas iniciales, re-catalogando a las pacientes según los diferentes sistemas.

La presencia de IELV objetivada en el análisis anatomopatológico previo fue del 6.9%, incrementándose al 13.9% en la reevaluación retrospectiva, siendo el acuerdo interobservador bajo (índice Kappa 0.3). Objetivan un 13.9% de pacientes con cualquier grado de IELV (dos estratos), un 4.8% con IELV marcada (tres estratos), y un 3% con IELV prominente o severa (cuatro estratos). Al comparar los resultados de la presencia de IELV (dos estratos) con la presencia de IELV marcada (tres estratos) objetivan un incremento llamativo en el impacto de este último sistema en el pronóstico de la enfermedad (HR 2.6, Intervalo de confianza (IC) 95% 1.4-4.8 vs. HR 4.5, IC 95% 2.4-8.5), de manera que, estos autores consideran que sólo la IELV puede considerarse como factor pronóstico en el carcinoma de endometrio.

No obstante, aunque las clasificaciones en tres y cuatro estratos parecen tener mayor correlación con el pronóstico de la enfermedad, la clasificación en dos estratos es la empleada por la mayoría de los autores, probablemente debido a su mayor sencillez [44-55, 68-75, 77-85].

1.8.3. Invasión del espacio linfoscavular como factor predictivo de metástasis ganglionares en el carcinoma de endometrio

El estadio tumoral basado en la estadificación quirúrgica FIGO 2009 (Tabla 6) se constituye como el principal factor pronóstico en el carcinoma de endometrio [5,20,23]. La SG estimada a los cinco años se sitúa entre el 85% y el 91% en los estadios I, en torno al 75% en los estadios II, descendiendo considerablemente para el estadio III (57-66%) y el estadio IV (20-26%) [2,7,20, 103]. A su vez, la afectación ganglionar, aunque se encuentra incluida en la estadificación FIGO, se considera un factor pronóstico decisivo en la

supervivencia de las pacientes con carcinoma de endometrio. La SLE descrita en la literatura en pacientes sin afectación ganglionar se sitúa en un 90%, frente a un 60-70% en los casos de afectación ganglionar pélvica y un 30-40% cuando existe afectación de los ganglios paraaórticos [2]. No obstante, tal y como ya se ha comentado, la realización de linfadenectomía sistemática en todas las pacientes es controvertida.

Entre el 58% y el 95% de las pacientes con metástasis ganglionares presentan IELV [42-46, 50-54,78,86,89], por lo que, algunos autores, abogan por emplear este parámetro histológico como predictivo de afectación ganglionar e indicador para la realización de linfadenectomía. En 1987, Creasman [103] ya identificó que los tumores con IELV presentaban aproximadamente 4 veces más incidencia de metástasis ganglionares pélvicas que aquellos sin IELV (27% vs 7%, $p=0,001$). Sin embargo, no incluyó la IELV en su modelo de predicción de riesgo, basado en la combinación de la infiltración miometrial y el grado histológico.

Recientemente, Jorge y cols. [50] han estudiado el valor que añade el conocimiento de la IELV al modelo propuesto por Creasman. Objetivan que, en pacientes con invasión miometrial menor del 50%, la presencia de IELV aumenta la detección de metástasis ganglionares del 0,7% al 11,4% cuando el grado histológico es 1; del 1,3% al 13,2% con grado histológico 2; y del 3,6% al 13,9% con grado histológico 3. De forma análoga, la IELV aumenta la incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con invasión miometrial profunda, independientemente del grado histológico. De manera que, la incidencia de metástasis ganglionares aumenta del 4,0% al 25,4% en pacientes con grado 1, del 6 al 28,8% en el grado 2 y del 8,2% al 24% en el grado 3. Concluyen, por tanto, que la presencia de IELV se constituye como factor de riesgo independiente de afectación ganglionar. De forma análoga, en el trabajo reportado por Cohn y cols. [42], la IELV se mantiene como factor predictivo de afectación ganglionar, tras estratificar por profundidad

de invasión miometrial, grado histológico y por la combinación de ambos. Datos que concuerdan con los publicados por Briet [43] y Pollom [51]

A su vez, varios autores han evaluado el papel de la IELV como factor predictivo de metástasis ganglionares en el contexto de nomogramas de predicción de riesgo, en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) [44,45,55]. Akbayir y cols. [44] comparan la eficacia del modelo de predicción de metástasis ganglionares propuesto por la GOG, centrado en tumores con grado histológico 3 y/o invasión miometrial profunda, con uno basado en la presencia de la IELV y/o afectación cervical. Objetivan que, aunque ambos presentan una eficacia similar, el modelo que incluye la IELV presenta un perfil ligeramente superior (Sensibilidad: 76,5% vs 68%; Especificidad 68,4% vs 63,4%; VPN: 93,3% vs 94,6%; VPP: 21,45% vs 17, 2%). Zahn y cols. [45] establecen un modelo de predicción basado en la presencia de IELV e invasión miometrial profunda. La combinación de ambos factores presenta mayor VPN (97.3%) y mayor especificidad (89,1%) que los modelos propuestos por Akbayir y por el GOG. Por último, Bendifallah y cols. [55] diseñan un nomograma que incluye el grado histológico, el tamaño tumoral, la profundidad de invasión miometrial y la presencia de IELV. Este modelo presenta el perfil de eficacia más favorable, con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 84% y una capacidad de discriminación del 0.83. Por lo tanto, la incorporación del conocimiento del estado del espacio linfovascular en los nomogramas de predicción de riesgo, mejora el perfil de eficacia de los mismos.

Otro de los aspectos controvertidos, ya comentado, en la estadificación del carcinoma de endometrio, es la realización de linfadenectomía paraaórtica sistemática en pacientes a las que se le realiza linfadenectomía pélvica. La principal vía de diseminación tumoral a los ganglios paraaórticos es a través de sus comunicaciones linfáticas con los

ganglios pélvicos. De esta manera, la incidencia de afectación paraaórtica en presencia de metástasis ganglionares pélvicas reportada en la literatura varía entre el 30% y el 47% [46, 47, 48,104]. No obstante, entre el 1 y el 8% de los casos, la afectación paraaórtica ocurre de manera aislada [46,47]. Se ha postulado una posible extensión directa al territorio paraaórtico a través de los vasos ováricos en estas pacientes [47]. En consecuencia, mientras que algunos autores abogan por limitar la realización de linfadenectomía paraaórtica a los casos con afectación ganglionar pélvica, otros consideran que debe realizarse en todas las pacientes de moderado-alto riesgo, independientemente de la afectación pélvica [5,13,23,41,70,71]. En este contexto, la IELV ha sido uno de los factores patológicos propuestos como predictivo independiente de metástasis ganglionares paraaórticas, tanto aisladas como junto con afectación ganglionar pélvica [37,46-49]

Mariani [48] establece como únicos factores predictivos independientes de afectación ganglionar paraaórtica la presencia de ganglios pélvicos positivos ($p < 0.01$) y la IELV ($p = 0,01$). En el año 2013, Vaizoglu y cols. [46] publican una serie de 261 pacientes con cirugía de estadificación completa. La IELV se constituyó como el único factor predictivo independiente de afectación ganglionar, tanto retroperitoneal (pélvica y/o paraaórtica) (OR 14,9; IC 95%: 3,8 a 59,0; $p < 0,001$) como paraaórtica (aislada o con afectación concomitante pélvica) (OR 20,9; 95; IC 95% 1,9 a 69,9; $p = 0,013$). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la IELV para la detección de metástasis paraaórticas fue, respectivamente, del 88.9, 78.6, 12.9 y 99.5%. Chang y cols. [47] obtuvieron resultados similares. Incluyeron de forma prospectiva un total de 203 pacientes con cirugía de estadificación completa. La incidencia de metástasis ganglionares fue del 14.3%. El 4.9% presentó afectación pélvica aislada, el 6.9% pélvica y paraaórtica y el 2.5% paraaórtica aislada. Para estos autores la IELV se mostró como el único factor de riesgo independiente de afectación ganglionar paraaórtica aislada ($p=0,004$).

Por lo tanto, la IELV se ha establecido en la literatura como un factor predictivo independiente de afectación ganglionar paraaórtica, tanto aislada como en presencia de afectación ganglionar pélvica.

1.8.4. Asociación de la invasión del espacio linfoscular con otros factores pronósticos del carcinoma de endometrio

Además del estadio FIGO y la afectación ganglionar, son varios los factores que han sido considerados pronósticos en el carcinoma de endometrio (Tabla 11). La profundidad de la infiltración miometrial, el tipo histológico y el grado tumoral se constituyen como tres de los más relevantes.

Tabla 11 - Factores de riesgo en el carcinoma de endometrio

Factores de riesgo en el carcinoma de endometrio
Estadio tumoral
Afectación ganglionar **
Afectación del estroma cervical**
Edad al diagnóstico >60 años *
Alto grado histológico (tipo 1 G3 y tipo2)
Infiltración miometrial >50%**
Tamaño tumoral ≥ 20 mm*
Afectación del segmento uterino inferior
Raza (controvertido)
Ploidía
Receptores hormonales
Invasión del espacio linfoscular

*El límite varía según diversos autores

**Incluidos en el sistema de estadificación FIGO. Modificado de Oncoguía SEGO 2016 [23]

A continuación se muestra la evidencia disponible sobre la asociación de la presencia de IELV y los principales factores considerados pronósticos en el carcinoma de endometrio.

1.8.4.1. Edad al diagnóstico

Las pacientes con edad avanzada al diagnóstico presentan mayores tasas de recidiva y mortalidad por carcinoma de endometrio que aquellas más jóvenes. En pacientes con estadios clínicos iniciales, Zaino y cols. [105] publican tasas de supervivencia relativa a los cinco años del 96.3% en pacientes menores de 40 años, del 83,7% en pacientes entre 51 y 60 años, del 78% en pacientes entre 61 y 70 años , del 70% en pacientes entre 71 y 80 años y del 53,6% en pacientes mayores de 80 años, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, el valor de la edad como factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio es más controvertido. Por un lado, las pacientes de edad avanzada presentan mayores tasas de invasión miometrial profunda, mayor grado histológico y estadios más avanzados al diagnóstico. Por otro lado, algunos autores consideran que las pacientes de edad avanzada son sometidas a tratamientos menos agresivos y, en consecuencia, presentan mayores tasas de recidiva y mortalidad.

Son pocos los autores que han estudiado la asociación entre la presencia de la IELV y la edad al diagnóstico [50,53,68,77,84,95]. En el análisis retrospectivo de Hanh y cols. [52] las pacientes con IELV presentaron una edad media al diagnóstico significativamente superior que aquellas sin IELV (55 años vs. 52 años, $p=0.003$). Aristizabal y cols. [95] obtienen una edad media de 67 años (rango 39-101) en pacientes con IELV frente a 65 años (rango 38-103) en pacientes sin IELV. Bendifallah [84] obtiene una edad media, respectivamente, de

67.4 (rango 40-98) años frente a 65.9 (rango 33-92) años. No obstante, en estos dos trabajos la diferencia objetivada no es estadísticamente significativa. Por lo tanto, aunque las pacientes con IELV parecen presentar una edad media más avanzada al diagnóstico, esta asociación ha sido pobremente estudiada en la literatura, no alcanzándose en la mayoría de los trabajos reportados una diferencia ni clínica ni estadísticamente significativa.

1.8.4.2. Tipo histológico

La histología tumoral se constituye como uno de los principales factores pronósticos independientes del carcinoma de endometrio. Como ya ha sido comentado, los carcinomas endometrioides presentan un comportamiento menos agresivo, con tasas de recidiva en torno al 20% [20], de afectación ganglionar en torno al 16 % [106], y de supervivencia a los cinco años en torno al 83% [103]. Por su parte, los carcinomas no endometrioides presentan tasas de recidiva global en torno al 50% [20], de afectación ganglionar en torno al 40 % [106], y de supervivencia a los cinco años en torno al 35-45% [103].

Son pocos los autores que han analizado la asociación entre el tipo histológico y la presencia de IELV, centrándose la mayoría de las publicaciones en carcinomas tipo endometriode (**Tabla 8, Tabla 9**). En la **Tabla 12** se presenta la evidencia disponible de la relación entre ambos parámetros [52,53,77,91,95]. Como puede objetivarse, los tumores con histología no endometriode presentan mayores tasas de IELV que los tumores de estirpe endometriode, situándose la incidencia, respectivamente, entre el 12-63% y el 5,1-36%. Para la mayoría de los autores las diferencias objetivadas alcanzan la significación estadística [52,77,84,95].

Tabla 12 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y el tipo histológico

Autor (año)	n	Incidencia de IELV*			p
		Global	Endometriode	No endometriode	
Gemer (2007)	699	5.7% (40/699)	5.1% (33/642)	12.3% (7/57)	0.04
Mannelqvist (2009)	276	36%	48%	52%	0.063
Koskas (2013)	485	23.3% (113/485)	22,5% (102/4053)	34,4% (11/32)	0.2
Hanh (2013)	438	37.2% (163/438)	34.4% (112/326)	45.5% (51/112)	0.002
Aristizabal (2014)	508	39% (198/508)	35.7% (154/431)	63% (34/54)	0.001
Bendifallah (2014)	496	29% (144/496)	25.6% (106/415)	46.9% (38/81)	0.0003

IELV: Invasión del espacio linfovascular; NE: No especificado

*Se expresan los valores de % en función al grupo de pacientes al que pertenecen

1.8.4.3. Grado histológico

Varios autores han establecido mayores tasas de afectación ganglionar, de infiltración miometrial profunda, de recidiva tanto a nivel local como a distancia y de mortalidad en tumores endometrioides pobremente diferenciados [20,71,73, 85,93,106]. Con el objetivo de establecer los principales factores pronósticos del carcinoma epitelial de endometrio, en el año 2013 nuestro grupo de trabajo publicó un análisis retrospectivo con un total de 276 pacientes. La tasa estimada de SLE a los cinco años fue del 66,7% para tumores grado 3, del 80,8% para tumores grado 2 y del 96,3% para tumores grado 1 ($p < 0,001$). De forma paralela, las tasas de SG estimadas fueron, respectivamente, del 61,9%, 82,1% y del 95,6% ($p < 0,001$). Datos que concuerdan con los reportados por otros autores [105]. En dicho

análisis el grado histológico y el estadio tumoral se constituyeron como los únicos factores pronósticos independientes para la SLE y la SG [85].

En la **Tabla 13** se presenta la relación reportada en la literatura entre la presencia de IELV y el grado histológico [50-53,68,69,75,77,88,91,95] .

Tabla 13 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y el grado histológico

Autor (año)	n	Incidencia de IELV*				p
		Global	G1	G2	G3	
Tsuruchi (1995)	92	32.6% (30/92)	21.8%	31.8%	73.3%	NE
Alexander Sefre (2004)	90	19% (17/90)	21% (10/48)	16,7% (7/42)		0.4
Gemer (2007)	699	5.7% (40/699)	3.9% (23/585)		15% (17/113)	<0.001
Desrosiers (2008)	345	15% (52/345)	6.8% (16/234)	33.3% (35/105)		<0.01
Mannelqvist (2009)	276	36%	27%		51%	<0.001
Alexander Sefre (2009)	77	19% (15/77)	18.9% (10/53)		12.8% (5/39)	0.26
Koskas (2013)	485	23,3% (113/485)	21.6% (32/148)	40.6% (52/128)	5.8% (29/50)	<0.0001
Hahn (2013)	438	37.2% (163/438)	14.4% (23/160)	43% (68/158)	60% (72/120)	<0,001
Aristizabal (2014)	508	39% (198/508)	26.5% (68/257)	45.6% (77/169)	64.6% (53/82)	<0.001
Pollom (2015)	296	32,7% (97/296)	25.8% (59/229)		55.9% (38/68)	NE
Jorge (2016)	25907	15,2% (3928/25907)	8.2% (1023/12471)	17.3% (1698/9820)	33.4% (1207/3616)	<0.0001

IELV: Invasión del espacio linfovascular; G: grado histológico; NE: No especificado

*Se expresan los valores de % en función al grupo de pacientes al que pertenecen.

Alexander- Sefre [68] no encontró una asociación significativa entre la presencia de IELV y el grado histológico cuando el diagnóstico era mediante hematoxilina eosina (incidencia de IELV en G1 17% vs 21% en G3, $p=0.4$). Sin embargo, sí objetivó una asociación significativa con técnicas de inmunohistoquímica (19% vs 43%, $p=0.01$). Atribuyeron la ausencia de significación estadística mediante tinción con hematoxilina eosina al empleo de un tamaño muestral insuficiente. Contrariamente, Desrosiers [75], que distinguió entre el grado nuclear y el grado arquitectural, sí objetivó una asociación significativa de la presencia de IELV tanto con mayor grado nuclear como con mayor grado arquitectural. El 48% de los casos con grado nuclear 3, el 18% de grado nuclear 2 y en el 5 % de grado nuclear 1 presentaron IELV ($p<0.001$). De forma análoga, el 33,3% de los tumores con grado arquitectural 2-3 presentaron IELV, frente al 6,8% de los tumores con grado arquitectural 1 ($p<0.01$). Así mismo, para Jorge y cols. [50] el riesgo relativo de IELV para tumores con grado histológico 3 comparado con tumores de grado 1 fue del 3.04 (95% IC 2.79-3.32).

Por lo tanto, la incidencia de IELV reportada en la literatura parece ser mayor conforme menor es el grado de diferenciación tumoral, de manera que, en tumores bien diferenciados (G1) la incidencia de IELV varía entre el 6% y el 26 %, mientras que en tumores poco diferenciados (G3) asciende al 15-73%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de los trabajos publicados [50-53, 75,77,91, 95].

1.8.4.4. Profundidad de invasión miometrial

La infiltración miometrial se considera un dato fundamental a la hora de establecer el pronóstico del carcinoma de endometrio. Por un lado, determina la modificación del estadio en etapas iniciales de la enfermedad. Por otro lado, se ha asociado con mayor

riesgo de diseminación ganglionar, diseminación hematológica, mayores tasas de recidiva y menores tasas de SG [5,23,13,40,107]. La SG estimada a los cinco años en tumores limitados al endometrio se sitúa en torno al 94%, en tumores que afectan al tercio interno en torno al 91%, en los que afectan al tercio medio en torno al 84% y desciende al 59% en tumores que afectan al tercio externo [107].

No obstante, se trata de un factor pronóstico de difícil análisis ya que está íntimamente relacionado con otros factores como son la histología del tumor, el grado de diferenciación tumoral y la afectación del espacio linfovascular. Varios autores han analizado de forma directa o indirecta la relación entre la presencia de IELV y la profundidad de invasión miometrial (**Tabla 14**) [50,52,68,69,72-77,88]

Tabla 14 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y la profundidad de invasión miometrial

Autor (año)	n	Incidencia de IELV *				p
		Global	No IM	IM <50%	IM >50%	
Tsuruchi (1995)	92	32.6% (30/92)	8%	19.4%	61.1%	NE
Alexander Sefre (2004)	90	19% (17/90)	0% (0/17)	14.3% (7/49)	41.7% (10/24)	<0.001
Gemer (2007)	699	5,7% (40/699)	3.4 % (22/555)		12.5% (18/144)	<0.0001
Alexander Sefre (2009)	77	15% (52/345)	0% (0/16)	10.9% (5/46)	33.3% (10/30)	<0.0001
Desrosiers (2008)	345	15% (52/345)	0.8% (1/121)	14.5% (23/159)	43% (28/65)	0.01
Koskas 2013	485	23,3% (113/485)	10% (3/30)	18.1% (25/138)	56.5% (74/137)	<0.0001
Hahn (2013)	438	37,2% (163/438)	23% (76/331)		81.3% (87/107)	<0.001
Bosse (2015)	926	13,9% (129/926)	9.4%		15.9%	0.008
Jorge (2016)	25907	15,2% (3928/25907)	8.4% (1572/18713)		32.7% (2356/7194)	<0.0001

IELV: Invasión del espacio linfovascular; IM: Invasión miometrial; NE: No especificado

*Se expresan los valores de % en función al grupo de pacientes al que pertenecen.

Como se objetiva en la **Tabla 14**, la incidencia de IELV aumenta con la profundidad de la invasión miometrial. De manera que, en enfermedad confinada al endometrio se sitúa entre el 0 y el 8%, en los casos de invasión miometrial superficial entre el 8,4% y el 19,4%, y, finalmente, asciende hasta el 81,3% en los casos de invasión miometrial profunda.

Acorde con estos datos, varios autores han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IELV y la profundidad de la invasión miometrial [50,52,53,68,69,75,76]. Para Jorge y cols. [50] los tumores con infiltración miometrial mayor del 50% presentan entre 3,1 y 3,54 veces más riesgo de IELV que los tumores con infiltración superficial. Datos que concuerdan con los obtenidos por Koskas [53] , Hahn [52], Weinberg [94] y Bosse [76]. De forma análoga, Desrosier y cols. [75] encuentran una relación significativa entre la presencia de IELV y la invasión miometrial mayor del 50% ($p=0.01$). No obstante, no objetivan diferencias en la incidencia de IELV cuando comparan la enfermedad limitada al endometrio con la invasión miometrial superficial ($p=0.5$).

Por lo tanto, parece existir una asociación positiva entre la presencia de IELV e invasión miometrial profunda, no estando tan claramente establecida la presencia de IELV en los casos de enfermedad limitada a endometrio o infiltración miometrial superficial.

1.8.4.5. Tamaño tumoral

Aunque el valor del tamaño tumoral como factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio es controvertido [104, 108], son varios los autores que han encontrado una asociación significativa entre el tamaño tumoral y el riesgo de afectación ganglionar [41,48,92,104]. En el año 2000, Mariani y cols. [41] no objetivaron ningún caso de

afectación ganglionar en tumores endometrioides bien diferenciados (G1-G2) con tamaños menores de 20 mm e invasión miometrial superficial. Recientemente, Mahdi y cols. [104] han publicado los resultados de un estudio retrospectivo con un total de 19692 pacientes, objetivando afectación ganglionar en el 2,7% de los tumores menores de 20 mm, en el 5,8% de los tumores con tamaños entre 20-50mm y del 11,1% en tumores mayores de 50mm. Para ambos autores, la valoración intraoperatoria del tamaño tumoral es útil en la selección de pacientes candidatas a cirugía de estadificación quirúrgica completa.

La asociación entre la IELV y el tamaño tumoral ha sido pobremente estudiada en la literatura. Laufer y cols. [92] analizan de manera retrospectiva es un total de 181 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio tipo endometrioide en estadio clínico inicial (I). Objetivan una tasa de IELV en pacientes con tumores 2 cm del 19.1% frente al 50.7% en tumores con mayor tamaño, siendo la diferencia estadísticamente significativa($p<0.001$). Así mismo, en el análisis multivariante la presencia de IELV y la invasión miometrial profunda fueron los únicos parámetros que presentaron una relación significativa con el tamaño tumoral ($p<0.018$). Estos autores proponen emplear este parámetro como marcador indirecto de afectación ganglionar, argumentando que la concordancia entre los hallazgos del estudio histopatológico intraoperatorio y el definitivo para el tamaño tumoral es mayor que la objetivada para otros parámetros de riesgo [109].

Por lo tanto, el tamaño tumoral es uno de los parámetros propuestos para la estratificación de riesgo de afectación ganglionar en el carcinoma de endometrio. Su relación con la presencia de IELV ha sido poco estudiada en la literatura. No obstante, parece existir una asociación significativa entre ambos parámetros, de manera que, a mayor tamaño tumoral mayor riesgo de IELV.

1.8.4.6. Afectación del segmento uterino inferior

El segmento uterino inferior (lower uterine segment, LUS) histológicamente se define como el área de transición entre el cérvix y el endometrio. La incidencia reportada en la literatura de afectación del LUS en el carcinoma de endometrio se sitúa entre el 5% y el 58% [110-113].

La afectación del LUS se ha asociado con mayor riesgo de metástasis ganglionares, mayor grado histológico, tipo histológico desfavorable y mayor riesgo de invasión miometrial profunda [110-113]. Brown y cols. [113] encuentran una tasa de afectación ganglionar del 25% en los tumores asentados en el LUS, frente al 9% en tumores localizados en el fondo uterino ($p=0,005$). Datos que concuerdan con los obtenidos por otros autores [40,86,106].

Sin embargo, al igual que ocurre con el tamaño tumoral, el valor de la afectación del LUS como factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio es más controvertido. Mientras para algunos autores los tumores que asientan en el LUS presentan un comportamiento similar a los carcinomas con afectación cervical (estadio II) [112], para otros este parámetro no se comporta como un factor de riesgo independiente tras ser ajustado por otros factores pronósticos tales como la invasión miometrial profunda, el grado histológico pobremente diferenciado o la IELV [110,111]

Son pocos los autores que han analizado la asociación entre el LUS y la presencia de IELV [77,110-113]. No obstante, tal y como se muestra en la **Tabla 15**, parece existir una asociación positiva y significativa entre ambos parámetros, de manera que la incidencia de IELV en tumores con invasión del LUS se sitúa entre 13% y el 38%, mientras que en tumores sin afectación del LUS entre el 4% y el 17% [110-112]

Tabla 15 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y la afectación del segmento uterino inferior

Autor (año)	n	Incidencia de IELV *			p
		Global	Afectación del LUS	No afectación del LUS	
Gemer (2007)			13,1%	4%	<0,001
Gemer (2009)	769	5,4%	10,2%	4,2	0,01
Brown (2006)	147	29%	38%	17%	0,006
Lavie (2008)	375	8,2%	16%	6%	0,003

IELV: Invasión del espacio linfovascular

*Se expresan los valores de % en función al grupo de pacientes al que pertenecen

1.8.4.7. Ploidía y estado de los receptores hormonales

El término ploidía hace referencia al número de cromosomas homólogos que contiene una célula. Una célula humana normal se constituye diploide ya que contiene 23 pares de cromosomas homólogos. Alrededor del 25% de las pacientes con carcinoma endometrial tienen tumores aneuploides. Han sido descritas mayores tasas de recidiva temprana y muerte a casusa de la enfermedad en pacientes con esta característica [113-118].

Así mismo, la presencia elevada de receptores estrogénicos y/o de progesterona por parte de las células tumorales se asocia de manera significativa con mayores tasas de SG y SLE en el carcinoma de endometrio [119,120]. Steiner y cols. [119] describen una tasa de recidiva y de SG estimada en pacientes con receptores de progesterona positivos, respectivamente del 56% y del 74%, frente al 22% y 37% en pacientes sin esta característica, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$). Datos que concuerdan con los reportados en el metaanálisis recientemente publicado por Zhang [120].

No obstante, la asociación entre la IELV y la ploidía o el estado de los receptores hormonales no ha sido prácticamente estudiada. Song y cols. [114] analizan la relación

entre la presencia de IELV y el estado de los receptores hormonales, mutaciones en p53, mutaciones en K-ras y la ploidía del tumor en un total de 317 pacientes con carcinoma de endometrio. A excepción de la mutación p53, el resto de parámetros estudiados presentaron una correlación significativa con la presencia de IELV en el análisis univariante. El análisis multivariante confirmó una correlación significativa entre ploidía e IELV ($p=0.034$), siendo más frecuentes los tumores aneuploides en pacientes con IELV (Odds ratio, OR = 5.208, $P<0.001$).

1.8.5. Patrones de recidiva en pacientes con tumores con invasión del espacio linfovascular

La tasa de recidiva global en pacientes con carcinoma de endometrio e IELV varía entre un 21-39%. Son pocos los autores que han analizado los patrones de localización de la recidiva en estas pacientes [80,104]. La forma de clasificar la localización de la recidiva en el carcinoma de endometrio varía de unos autores a otros. Una de las formas más sencillas y empleadas es la que distingue entre recidiva a nivel local o regional y recidiva a distancia. Mediante esta clasificación se considera recidiva local aquella que se localiza en vagina y/o está confinada a la pelvis anatómica, considerando recidiva a distancia el resto [74, 82, 94, 110,121- 124].

En la **Tabla 16**, se presentan los datos extraídos de la literatura sobre la localización de la recidiva tumoral en carcinomas epiteliales de endometrio con IELV [43,71-73, 75, 80, 82, 84, 93, 94, 104,121]. Como puede observarse, en los tumores con IELV existe un predominio de las recidivas a distancia frente a las recidivas locales (13- 69,2% vs. 8-20%).

Tabla 16 - Patrones de recidiva en pacientes con carcinoma de endometrio e IELV. Incidencia de recidiva global, local y a distancia

Autor (año)	n	Recidiva global	Recidiva local			Recidiva a distancia
			Vaginal	Pélvica	Global	
Mariani (2005)	25	-	7 (28%)	-	-	-
Briet (2005)	123	48 (39%)	-	-	-	-
Nofech- Mozes (2008)	23	5 (22%)	-	-	2 (8.7%)	3 (13.04%)
Gaducci (2009)	13	-	-	-	-	9 (69.2%)
Gaducci (2011)	74	23 (31,1%)	-	-	6 (8.1%)	17 (23%)
Simpkins (2013)	131	30 (23%)	-	-	12 (9.2%)	18 (13.7%)
Bendifallah (2014)	144	44 (30.5%)	-	-	-	-
Bendifallah (2014)	105	28 (26.7%)	-	-	-	-
Mahdi (2015)	148	31 (21%)	7 (4.7%)	8 (5.4%)	15 (10.1%)	16 (10.8%)

En el año 2013, Simpkins y cols. [80] analizan los patrones de recidiva en pacientes con IELV y carcinoma de endometrio. Tras un seguimiento medio de 4.25 años, objetivaron una tasa de recidiva global del 23%. El 40% de las recidivas tuvieron lugar a nivel local y el 60% a distancia. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, objetivaron que, en el grupo de pacientes que no recibió radioterapia adyuvante, el 82% de las recidivas fueron locales, mientras que en el grupo con radioterapia adyuvante el 84% fueron a distancia. La radioterapia adyuvante, por lo tanto, mejoró de forma significativa el control pélvico de la enfermedad. Mahdi y cols. [104] realizaron un análisis similar, objetivando una tasa de recidiva global del 21% (4.7% en cúpula vaginal, 5.4% a nivel pélvico y 10.8%

a distancia). Estos autores objetivaron que la afectación ganglionar concomitante en pacientes con IELV aumentaba de forma significativa la tasa de recidiva a distancia (26,6% vs 6,4%, $p=0.001$), sin modificar la tasa de recidiva a nivel local (10,5% vs. 2,7%, $p=0,05$) o pélvicas (10,5% vs. 3,6%, $p=0.10$).

Por lo tanto, en pacientes con carcinoma de endometrio con IELV las tasas de recidiva global se sitúan en torno al 20-30%, siendo más frecuentes las recidivas a distancia (10-20%). La afectación ganglionar concomitante parece aumentar de manera significativa el riesgo de recidiva a distancia en estas pacientes mientras que el empleo de radioterapia adyuvante parece disminuir la tasa de recidiva a nivel local.

Estos patrones de recidiva han de tenerse en cuenta para el análisis y el tratamiento de pacientes con IELV. De tal manera que, son varios los autores que, al margen de su valor en el pronóstico general de la enfermedad, han establecido la IELV como un factor predictivo fundamentalmente de recidiva a distancia, cobrando menos importancia en la recidiva local [43,71-76,75].

En el trabajo prospectivo de Briet y cols. [43] la IELV se mostró como factor de riesgo independiente de recidiva a distancia ($p<0.016$) pero no de recidiva a nivel local. Datos que concuerdan con los obtenidos por Gaducci [73, 121], Nofech Mozes y Bosse [76]. Contrariamente, en el análisis retrospectivo con un total de 239 pacientes con estadios iniciales y cirugía de estadificación quirúrgica completa, reportado por Zahn y cols. [82] la IELV se comportó como un factor de riesgo independiente para recaída locorregional.

Mariani y cols. [71] analizan los factores predictivos de recidiva en cúpula vaginal en pacientes con estadio tumoral I tratadas con cirugía +/- radioterapia adyuvante. Tras un seguimiento medio de 73 meses, la tasa de recidiva vaginal fue del 2,9%, no encontrándose diferencias significativas entre las pacientes que no habían recibido radioterapia frente a las que sí (3% vs 1.7%, $p=0.36$). El análisis multivariante mostró como único factor

predictivo de riesgo de recidiva vaginal el grado histológico 3 (HR=3.83, p=0.007). Sin embargo, en el análisis del subgrupo de pacientes que no había recibido radioterapia, tanto el grado histológico 3 como la presencia de IELV se mostraron como factores de riesgo independientes de recidiva local (p<0.05). De manera que, la tasa de recidiva a los cinco años fue del 11% en pacientes con alguno de estos factores, frente al 2% cuando ambos estaban ausentes (p<0.001).

En base a estos trabajos, se podría concluir que, mientras la IELV si parece actuar como un factor de riesgo de recidiva a distancia, su papel de la IELV como factor de riesgo en la tasa de recidiva local es más discutido, ganando importancia en aquellas pacientes con estadios iniciales que no han recibido radioterapia adyuvante.

1.8.6. Invasión del espacio linfovascular como factor pronóstico en el carcinoma de endometrio

La influencia de la IELV en la tasa de recidiva, de SLE y de SG de pacientes con carcinoma de endometrio es controvertida.

Por un lado, varios autores establecen la IELV como factor pronóstico del carcinoma de endometrio limitando sus resultados a estudios univariantes en los que no se ha tenido en cuenta el posible efecto de otros factores pronósticos conocidos asociados con la IELV [79,85,87, 125]. De esta manera, en el estudio realizado anteriormente por nuestro grupo de trabajo [85], ya comentado, las pacientes con IELV presentaron 4,8 veces más riesgo de recidiva y 3,81 veces más riesgo de mortalidad que aquellas sin IELV, siendo el aumento de riesgo estadísticamente significativo. Así mismo, Loizzi [79] reporta una tasa de recidiva significativamente superior en pacientes con IELV (33% vs. 11%, p<0,005), con un tiempo medio de SG también significativamente menor (34 vs. 44 meses, p<0,001).

O'Brien [87] analiza exclusivamente pacientes de bajo riesgo (invasión miometrial menor del 50%, grado histológico 1, estadio clínico inicial), objetivando que, mientras la tasa de recidiva en pacientes con IELV fue del 60%, en pacientes sin IELV no se objetivó ninguna recidiva, comportándose la IELV en el análisis univariante como un fuerte factor de riesgo tanto de recidiva como de mortalidad.

Por otro lado, el valor de la IELV como factor pronóstico independiente, tras ser controlado su efecto por potenciales confusores, tampoco está claramente establecido. Mientras que, para algunos autores, la IELV sí se constituye como un factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio con menores tasas SLE y de SG [68,69,77-79,94,83], para otros, este parámetro no alcanza la significación estadística en el análisis multivariante [52,74,80,81].

En el año 2007, Gerner y cols. [77] publican los resultados de un estudio multicéntrico con un total de 699 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio con estadio clínico inicial a las que se había realizado histerectomía y doble anexectomía con/sin linfadenectomía reglada. Distribuyeron las pacientes en dos grupos de estudio en función de la presencia/ausencia de IELV. El análisis multivariante estableció la IELV como factor pronóstico independiente, con menores tasas de SLE y SG, siendo su efecto comparable al de la profundidad de la invasión miometrial y el tipo histológico. Hanh y cols. [52] realizan un estudio de características similares. De forma análoga, objetivan menores tasas de SLE y SG en pacientes con IELV (respectivamente, 95,43% vs 78,55%, $p < 0,001$; 95,68% vs 78,55%, $p < 0,001$). Sin embargo, al contrario de lo reportado por Gerner, en este trabajo la IELV no se comportó como un factor pronóstico independiente tras ser ajustado por el grado histológico, el estadio tumoral, el tipo histológico, la afectación ganglionar, la invasión miometrial profunda y el tratamiento adyuvante,

reportando un HR de la IELV para la SLE de 1.43 (95% IC = 0.56–3.64) y para la SG del 1,23 (95% IC= 0.38-3.97).

En carcinomas exclusivamente endometrioides, Guntupalli y cols. [78] establecen la IELV como factor pronóstico independiente tanto de menor SLE (HR=2.14, 95% IC 1.59-2.88, $p<0.0001$), como de menor SG (HR=1.98, 95% IC 1.46-2,69, $p<0.0001$). Incluyen como variables de ajuste en el modelo multivariante la edad al diagnóstico, la infiltración miometrial profunda y el grado histológico. De forma análoga, Jorge y cols. [50] establecen una asociación significativa entre la IELV y menores tasas de SG (HR= 2.09, 95% IC 1.71-2.55). Sin embargo, cuando se analizan exclusivamente pacientes consideradas de alto riesgo los resultados son controvertidos.

Weinberg y Zanotti [94] investigaron la importancia de la IELV en 388 pacientes con estadios iniciales que presentaban al menos uno de los siguientes factores considerados de riesgo: grado histológico 2 ó 3, IELV o invasión miometrial mayor del 50%. Como tratamiento primario realizan histerectomía total con doble anexectomía y con o sin linfadenectomía. Tras un tiempo medio de seguimiento de 59 meses (rango 6-183 meses), objetivaron una tasa de recidiva significativamente superior en pacientes con IELV (28.3% vs 12.6%, $p<0.005$). Así mismo, la SG estimada a los 5 años en pacientes sin IELV fue del 88%, reduciéndose al 66% en pacientes con IELV. Tras ajustar por edad, índice de masa corporal, grado histológico, profundidad de invasión miometrial, presencia de invasión cervical, realización de linfadenectomía y administración de tratamiento adyuvante, la IELV se comportó como el único factor de riesgo independiente para la recidiva global (OR 2.57; IC 95%: 1.34-4.91), a distancia (OR 3.26; IC 95%: 1.46-7.39), pélvica (OR 2.77; IC 95%: 1.29-5.96) y vaginal (OR 4.03; IC 95% 1.70-9.80). Sin embargo, en el estudio similar realizado por Zahn y cols. [45] , aunque, tras un seguimiento medio de 67 meses, las pacientes con IELV presentaron de forma significativa menores tasas estimadas

de SLE y SG a los cinco años, este parámetro no se comportó como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Datos que concuerdan con los obtenidos por Zurestell y cols.[126].

En conclusión, aunque las tasas de SLE y SG reportadas en la literatura son menores en pacientes con tumores con IELV, el valor de este parámetro como factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio no está claramente establecido. Así mismo, son pocos los autores que han evaluado el papel de la IELV en pacientes con enfermedad localmente avanzada, no pudiendo ser extraídas conclusiones firmes de la literatura.

1.8.7. Invasión del espacio linfovascular como modificador de grupo de riesgo de recidiva

El principal objetivo de las clasificaciones de riesgo es definir grupos de pacientes con similar pronóstico para, en primer lugar, estandarizar el manejo terapéutico y, en segundo lugar, poder comparar resultados en diferentes estudios. La división en estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), modificada en el año 2009, así como la clasificación TNM son las más extendidas y adoptadas (**Tabla 17**) [2]. Están basadas en la estadificación quirúrgica y tienen en cuenta la profundidad de invasión miometrial, la extensión local y a distancia de la enfermedad.

Tabla 17 - Estadificación quirúrgica FIGO de 2009 y clasificación TNM

Categoría TNM	Estadio FIGO	Definición
Tx	-	No puede identificarse el tumor primario
T0	-	No hay evidencia de tumor primario
Tis	-	Carcinoma in situ
T1a	IA	Tumor limitado a endometrio o con invasión miometrial <50% del grosor miometrial total
T1b	IB	Tumor que invade \geq 50% del grosor miometrial total
T2	II	Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero
T3a	IIIA	Tumor que invade serosa y/o anejos
T3b	IIIB	Tumor que invade vagina y/o parametrios
N1	IIIC1	Metástasis en ganglios pélvicos
N2	IIIC2	Metástasis en ganglios praaórticos con/sin afectación de ganglios pélvicos
T4	IVA	Tumor que invade vejiga y/o mucosa intestinal
M1	IVB	Presencia de metástasis a distancia (incluye ganglios inguinales, diseminación intraperitoneal , pulmón, metástasis óseas o hígado)

Modificado de Morice P et al. [2]

Sin embargo, tanto la clasificación FIGO 2009 como la clasificación TNM no tienen en cuenta otros factores pronósticos que, como se ha comentado, influyen tanto en el riesgo de recidiva como en la supervivencia de la enfermedad: tipo y grado histológico, tamaño tumoral, edad de la paciente o la afectación del espacio linfovascular. Han sido propuestas diversas clasificaciones en grupos de riesgo que incorporan estos factores pronósticos en la toma de decisiones y en las recomendaciones de tratamiento primario y adyuvante.

El estudio multicéntrico PORTEC-1 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) [127] evaluó la importancia de la radioterapia postquirúrgica en pacientes con enfermedad confinada a útero (Estadio FIGO I). Se objetivó que tanto la

edad de la paciente como el grado histológico y la invasión miometrial profunda actuaban como factores modificadores de riesgo de recidiva y/o muerte por enfermedad. No analizaron la importancia de la presencia de IELV. El análisis multivariante, puso de manifiesto que la edad al diagnóstico mayor de 60 años era un factor predictivo de riesgo de recidiva locorregional. El grado histológico 3 se constituyó como el factor predictivo más fuerte de muerte debida a la enfermedad. Los autores concluyeron que estas pacientes debían ser estratificadas en cuatro grupos de riesgo para optimizar la indicación de tratamiento adyuvante, de manera que no recomendaban el empleo de radioterapia adyuvante en pacientes <60 años, independientemente de la profundidad de invasión miometrial y en aquellas con invasión superficial y grado histológico 1-2. Se muestran los grupos de riesgo establecidos en el estudio PORTEC-1 en la **Tabla 18**.

Tabla 18 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio PORTEC-1

Grupo de Riesgo	Características
Bajo riesgo	Invasión miometrial <50%, grado histológico 1 y tipo histológico endometriode
Moderado riesgo	Invasión miometrial <50%, grado histológico 2, tipo endometriode Invasión miometrial <50%, grado histológico 3, tipo endometriode y edad < 60 años. Invasión miometrial ≥50%, grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode y edad < 60 años.
Moderado-Alto riesgo	Invasión miometrial <50%, grado histológico 3, tipo endometriode y edad > 60 años. Invasión miometrial ≥50%, grado histológico 1-2 , tipo histológico endometriode y edad > 60 años
Alto riesgo	Todos los tipos histológicos 2 (no endometrioides)

Modificado de Morice et al. [2]

A diferencia del estudio PORTEC-1, el GOG, sí incluyó como factor de riesgo de recidiva la presencia de IELV en su sistema de clasificación (**Tabla 19**) [60].

Tabla 19 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio GOG-99

Grupo de Riesgo	Características
Bajo riesgo	Tumor confinado a endometrio, grado histológico 1 y tipo histológico endometriode
Intermedio riesgo	Edad \leq 50 años y \leq 2 factores de riesgo * Edad entre 51-69 años y \leq 1 factor de riesgo * Edad \geq 70 años y ningún factor de riesgo*
Intermedio-Alto riesgo	Cualquier edad y 3 factores de riesgo* Edad entre 51-69 años y \geq 2 factores de riesgo* Edad \geq 70 años y algún factor de riesgo
Alto riesgo	Todos los tipos histológicos 2 (no endometrioides)

*Factores de riesgo: Grado histológico 2-3, presencia de invasión del espacio linfocascular, invasión miometrial mayor del 75%.

Modificado de Morice et al. [2]

Los autores concluyeron que el empleo de radioterapia adyuvante en el grupo de riesgo intermedio- alto y alto disminuía de manera significativa la tasa de recidiva de la enfermedad, no recomendándola en pacientes de bajo o intermedio riesgo.

De la misma manera, el estudio japonés para la evaluación del efecto de la linfadenectomía paraaórtica en la supervivencia de pacientes con carcinoma de endometrio (estudio SEPAL) [128], incluye, además del estadio tumoral, el grado histológico y la presencia de IELV como factores modificadores de riesgo. Establece tres categorías de riesgo de recidiva (**Tabla 20**). Para estos autores, la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica influía de manera significativa en un aumento de la SG en las pacientes

consideradas de riesgo intermedio y alto, no siendo significativa en las pacientes consideradas de bajo riesgo.

Tabla 20 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio SEPAL [128]

Grupo de riesgo	Estadio	Tipo histológico	Grado histológico	IELV
Bajo	Ausencia de invasión miometrial o invasión <50%	Endometrioide	Grado 1-2	Negativa
Intermedio	Ausencia de invasión miometrial	Endometrioide	Grado 3	Negativa/positiva
	Ausencia de invasión miometrial	No endometrioide		Negativa/positiva
	Invasión miometrial <50%	Endometrioide	Grado 1-2	Positiva
	Invasión miometrial <50%	Endometrioide	Grado 3	Positiva/Negativa
	Invasión miometrial <50%	No endometrioide		Positiva/negativa
	Invasión miometrial ≥ 50%	Cualquiera	Cualquiera	Positiva/negativa
	Afectación cervical	Cualquiera	Cualquiera	Negativa/positiva
Alto riesgo	Extensión locorregional o a distancia	Cualquiera	Cualquiera	Negativa/positiva

En 2009, la ESMO publica la guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del carcinoma de endometrio [129,130]. Establecen que el estadio I de la clasificación FIGO 2009 debe ser dividido en tres grupos de riesgo de recidiva en función de diferentes factores pronósticos histopatológicos. Se muestra la clasificación en grupos de riesgo ESMO 2009 en la **Tabla 21**.

Tabla 21 - Grupos de riesgo de recidiva estadio inicial de la ESMO 2009[130]

Grupo de Riesgo	Características
Bajo riesgo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 1-2 y tipo histológico endometriode
Moderado riesgo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 3 y tipo endometriode
	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 1-2 y tipo histológico endometriode
Alto riesgo	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 3 y tipo histológico endometriode
	Todos los tipos histológicos 2 (no endometrioides)

En base a esta clasificación establecen diferentes recomendaciones de tratamiento quirúrgico primario y tratamiento adyuvante en estadios iniciales, que se muestran en la **Tabla 22**.

Tabla 22 - Recomendaciones de tratamiento ESMO 2009 según grupos de riesgo [130]

Grupo de Riesgo	Tratamiento quirúrgico primario	Tratamiento adyuvante
Bajo riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral	Seguimiento
Moderado riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral +/- linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica	Seguimiento o braquiterapia. Si además presenta otros factores pronósticos adversos puede considerarse añadir radioterapia externa pélvica y/o quimioterapia
Alto riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral +/- linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica	Radioterapia pélvica externa. Si además presenta otros factores pronósticos adversos valorar combinar con quimioterapia

Sin embargo, la clasificación en grupos de riesgo de la ESMO del 2009, no tiene en cuenta la presencia/ausencia de la IELV. En 2011, el Instituto Nacional del Cáncer y la Sociedad Francesa de Ginecología Oncológica publica su guía de práctica clínica en el manejo del carcinoma de endometrio en Francia [131], incluyendo una modificación sobre la clasificación ESMO 2009, de manera que establece que cualquier estadio I (FIGO 2009) con presencia de IELV debe ser considerado de alto riesgo (Tabla 23). Recomienda por tanto la realización de cirugía de estadificación completa (Histerectomía + Doble anexectomía+ Linfadenectomía pélvica bilateral + Linfadenectomía paraaórtica) junto con la administración de radioterapia externa pélvica adyuvante en este grupo de pacientes.

Tabla 23 - Clasificación de grupo de riesgo estadio inicial de la Sociedad Francesa de Ginecología Oncológica [131]

Grupo de Riesgo	Características
Bajo riesgo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 1-2 y tipo histológico endometriode
Moderado riesgo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 3 y tipo endometriode
	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 1-2 y tipo histológico endometriode
Alto riesgo	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 3 y tipo histológico endometriode
	Estadio I con presencia de IELV
	Estadio I tipo histológico 2 (no endometrioides)

En 2014, Bendifallah y cols. [84], de nuevo, proponen la incorporación de la IELV para mejorar la eficacia de la clasificación ESMO 2009 en la predicción de riesgo de recidiva. Comparan la eficacia de la clasificación ESMO con tres estratos frente a una clasificación alternativa con seis estratos en los que se incorpora la presencia/ausencia de IELV (Bajo riesgo sin IELV/Bajo riesgo con IELV; Moderado riesgo sin IELV/moderado riesgo con IELV; Alto riesgo con IELV/Alto riesgo sin IELV). Incluyen de manera

retrospectiva un total de 496 pacientes. De ellas, 213 (44%) son consideradas de bajo riesgo, el 32% (156) de moderado riesgo y el 24% (127) de alto riesgo. Se objetiva IELV en el 29% (144) de total de la población, estando presente en el 7% (15/213) de las pacientes catalogadas como de bajo riesgo, en el 41,6% (65/156) de las de moderado riesgo y en el 54,3% (69/127) de las de alto riesgo. La tasa de recidiva global fue del 16.1%, siendo mayor en pacientes con presencia de IELV (30.6% vs. 10.2%, $p < 0.001$). Analizan la tasa de recidiva, de afectación ganglionar y de SLE en los estratos de la clasificación ESMO y la nueva modificada. Para estos autores, tanto la tasa de recidiva como de afectación ganglionar son mayores en las pacientes con IELV, independientemente del grupo de riesgo al que pertenecen.

Finalmente, en el año 2014, la ESMO decide actualizar sus recomendaciones clínicas para lo que se lleva a cabo una conferencia de consenso con expertos en el manejo del carcinoma de endometrio procedentes de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) y la ESMO. Los resultados de dicha conferencia fueron publicados en el año 2015 [13]. Se establece una nueva clasificación de los grupos de riesgo en la que se incorpora la presencia/ ausencia de IELV como factor pronóstico (**Tabla 24**). De manera que se define un nuevo grupo de riesgo moderado-alto que incluye todos los estadios confinados a útero (I) con IELV independientemente de la profundidad de invasión miometrial. De la misma manera, las recomendaciones de tratamiento adyuvante se modifican. En los antiguos casos considerados de bajo riesgo (Estadio FIGO IA, grado histológico 1-2 y tipo histológico endometriode) se recomienda radioterapia externa pélvica si presenta IELV y no se ha realizado linfadenectomía con el objetivo de disminuir la tasa de recidiva pélvica (**Tabla 25**).

Tabla 24 - Clasificación Grupos de Riesgo ESMO 2015 [13]

Grupo de Riesgo	Características
Bajo riesgo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode e IELV negativa.
Moderado riesgo	Estadio IB (FIGO 2009) , grado histológico 1-2 , tipo histológico endometriode e IELV negativa
Moderado- Alto riesgo	Estadio I, grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode e IELV positiva . Independientemente de la profundidad de invasión miometrial.
	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 3 y tipo histológico endometriode. Independientemente del estado de IELV.
Alto Riesgo	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 3, tipo histológico endometriode. Independientemente del estado de IELV.
	Todos los tipos histológicos 2 (no endometrioides)

Tabla 25 - Recomendaciones de tratamiento ESMO 2015 según grupos de riesgo [13]

Grupo de Riesgo	Tratamiento quirúrgico primario	Tratamiento adyuvante
Bajo riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral	Seguimiento
Moderado riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral +/- linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica	Braquiterapia *Se puede plantear seguimiento si la edad de la paciente es <60 años.
Moderado- Alto riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral +/- linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica	Si se ha realizado linfadenectomía y el resultado es de ausencia de afectación ganglionar: Braquiterapia /Seguimiento Si no se ha realizado linfadenectomía: Se recomienda Radioterapia pélvica externa en caso de presencia de IELV y Braquiterapia en caso de grado histológico 3 sin IELV.
Alto riesgo	Histerectomía y anexectomía bilateral + linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica	Si se ha realizado linfadenectomía y el resultado es de ausencia de afectación ganglionar: Radioterapia pélvica externa con /sin Braquiterapia Si no se ha realizado linfadenectomía: Radioterapia pélvica externa con /sin quimioterapia concomitante.

La SEGO establecía sus grupos de riesgo de manera paralela a la antigua clasificación ESMO 2009 (**Tabla 26**) [5]. Sin embargo, en Noviembre 2016 distribuye sus nuevas indicaciones para el tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio, adoptando las recomendaciones establecidas en la conferencia de consenso ESMO 2015 (**Tabla 24** y **Tabla 25**).

Tabla 26 - Categorías de riesgo de la SEGO 2010 [5]

Grupo de Riesgo	Características
Bajo	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode
Intermedio	Estadio IA (FIGO 2009), grado histológico 3, tipo histológico endometriode
	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode.
	Estadio II (FIGO 2009), grado histológico 1-2, tipo histológico endometriode
Alto	Estadio IB (FIGO 2009), grado histológico 3, tipo histológico endometriode
	Estadio II (FIGO 2009), grado histológico 3, tipo histológico endometriode
	Cualquier tipo 2 o no endometriode

No obstante, actualmente, las guías americanas no incorporan la IELV como factor modificador de riesgo en su protocolos de manejo clínico del carcinoma de endometrio (**Tabla 27**) [132]

Tabla 27 - Categorías de riesgo de las guías de practica clínica americana [132]

Grupo de Riesgo	Características
Bajo	Estadio IA (FIGO 2009)*, grado histológico 1-2, tipo histológico endometrioide
Intermedio	Estadio IA (FIGO 2009)*, grado histológico 3, tipo histológico endometrioide e IELV negativa.
	Estadio IB (FIGO 2009) **, grado histológico 1-2, tipo histológico endometrioide.
Alto	Estadio IB (FIGO 2009)**, grado histológico 3, tipo histológico endometrioide
	Estadio II (FIGO 2009)***, tipo histológico endometrioide
	Cualquier tipo 2 o no endometrioide

Por lo tanto, aunque varios autores han considerado la IELV como un factor a tener en cuenta como modificador de riesgo en el pronóstico del carcinoma de endometrio, no ha sido un parámetro considerado clásicamente por las principales clasificaciones de riesgo. Actualmente no forma parte de la clasificación TNM ni de la clasificación FIGO, así como no se considera modificador de riesgo en las guías americanas, habiendo sido incorporado, muy recientemente en las guías de recomendación nacionales.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La invasión del espacio linfovascular se ha correlacionado de manera significativa en la literatura con mayores tasas de recidiva de la enfermedad y menores tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de recidiva o enfermedad en el carcinoma epitelial de endometrio. No obstante, su valor como factor pronóstico independiente es controvertido, no habiendo sido considerado durante años un parámetro modificador de grupo de riesgo en las guías de recomendación para el manejo de esta entidad nacionales ni internacionales. Por este motivo, en la presente tesis doctoral se plantea como:

- **Hipótesis nula:** La presencia de invasión del espacio linfovascular, diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina, NO actúa como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.
- **Hipótesis alternativa:** La presencia de la invasión del espacio linfovascular, diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina, SÍ actúa como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo principal

Analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en la tasa de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia global de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio en las que se ha realizado cirugía como tratamiento primario, con/sin tratamiento secundario o adyuvante.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Analizar la incidencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio y sus factores asociados.
- Analizar la interrelación entre los principales factores pronósticos asociados a la tasa de supervivencia libre de recidiva y supervivencia global en el carcinoma epitelial de endometrio y la presencia de invasión del espacio linfovascular.
- Analizar el valor de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina como factor predictivo de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio en las que se ha realizado linfadenectomía como parte de la cirugía de estadificación.
- Analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina en la tasa de supervivencia libre de recidiva local y en la tasa de supervivencia libre de recidiva a distancia en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.

- Analizar los patrones de la recidiva tumoral del carcinoma epitelial de endometrio y del carcinoma epitelial de endometrio con invasión del espacio linfovascular, en términos de localización anatómica y distribución temporal.
- Analizar la influencia de la invasión del espacio linfovascular diagnosticado mediante tinción con hematoxilina eosina en la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global en las pacientes consideradas de bajo riesgo según la clasificación en grupos de riesgo de la SEGO 2010.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo.

Se estableció como factor de riesgo la presencia de invasión del espacio linfovascular en la pieza de histerectomía. En base a este criterio fueron generados dos grupos de estudio:

1. Grupo control: pacientes con tumores sin IELV en el estudio histopatológico definitivo
2. Grupo de estudio: pacientes con tumores con IELV en el estudio histopatológico definitivo.

En todos los casos el diagnóstico de IELV fue realizado mediante tinción con hematoxilina eosina. Se empleó la clasificación en dos estratos expuesta en la Tabla 10 del apartado 1.8.2 de la introducción, **considerándose presencia de invasión del espacio linfovascular el hallazgo de células tumorales en el interior de un espacio rodeado completamente por células endoteliales.**

Se estableció como evento adverso recidiva tumoral o muerte.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el presente estudio han sido incluidas un total de 327 pacientes remitidas a la Unidad de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario 12 de Octubre con diagnóstico de carcinoma epitelial de endometrio durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero del año 2001 y el 31 de Diciembre del año 2014. El período de seguimiento finalizó el 31 de Mayo del año 2016.

3.2.1. 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 antigua 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.

3.2.2. Criterios de inclusión

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma de endometrio en pieza de histerectomía.
- Pacientes sometidas a protocolo quirúrgico primario de carcinoma de endometrio con o sin tratamiento adyuvante.

3.2.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con carcinomas de endometrio de estirpe no epitelial: tumores mesenquimales y tumores müllerianos mixtos.
- Pacientes con tumores sincrónicos de otros orígenes.
- Pacientes con tratamiento primario no quirúrgico.
- Pacientes sometidas a tratamiento paliativo sin fin curativo.
- Pacientes en las en las que se desconoce el estado de la IELV en el estudio histológico definitivo de la pieza de histerectomía.

3.3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Las pacientes incluidas en este estudio fueron remitidas a la Unidad de Ginecología de Hospital 12 de Octubre por sospecha clínica de patología endometrial. Tres pacientes fueron remitidas para valoración por biopsia endometrial en otro centro con diagnóstico de carcinoma de endometrio y seis pacientes fueron remitidas por hallazgo incidental de carcinoma de endometrio en el contexto de histerectomía realizada por indicación benigna (prolapso uterino o útero miomatoso). Como posibles motivos de derivación a la unidad de ginecología, nuestro protocolo interno incluyó:

- Sangrado uterino en mujer postmenopáusica
- Sangrado uterino anómalo resistente a tratamiento farmacológico en mujer premenopáusica
- Citología cérvico-vaginal de cribado sugestiva de patología endometrial,
- Dolor abdominal inespecífico no aclarado por otra causa no ginecológica
- Hallazgo ecográfico anómalo. De forma general, se consideraron hallazgos ecográficos anómalos, que requieren valoración endocaviatria, los siguientes:

- Sospecha de pólipo endometrial, independientemente de su tamaño, clínica o la edad de la paciente.
- Mioma submucoso en paciente sintomática.
- Engrosamiento endometrial en mujer postmenopáusica, independientemente de la clínica. Se considera endometrio engrosado aquel que medido en un corte longitudinal del útero es mayor de 5mm.
- Sospecha de malignidad (endometrio dishomogéneo, vascularización aumentada)
- Pacientes con toma de Tamoxifeno y engrosamiento endometrial, independientemente de la clínica. Se considera endometrio engrosado aquel que medido en un corte longitudinal del útero es mayor de 8mm.

Una vez remitidas a la unidad de ginecología se realizó anamnesis detallada, exploración física general, exploración ginecológica y toma de biopsia endometrial. En la mayoría de los casos la biopsia endometrial se realizó de forma dirigida mediante histeroscopia diagnóstica, siendo posible, en una minoría, haber obtenido el diagnóstico mediante biopsia endometrial con cánula de Cornier o legrado uterino endocavitario.

3.4. ESTUDIO PREOPERATORIO- ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Una vez obtenido el diagnóstico de carcinoma de endometrio o lesión preneoplásica en biopsia endometrial se realizó un estudio preoperatorio, un estudio de extensión tumoral y una valoración del riesgo quirúrgico de la paciente por parte del Servicio de Anestesia y Reanimación.

- **Estudio preoperatorio**

El estudio preoperatorio incluyó de forma sistemática la realización de electrocardiograma, radiografía de tórax, analítica de sangre general (hemograma, estudio de coagulación y perfil bioquímico básico). Además, según las características basales de la paciente, pudieron haber sido solicitadas de forma individualizada otras pruebas o la valoración por otros especialistas.

- **Estudio de extensión**

El protocolo establecido en nuestra unidad incluyó como estudio de extensión la determinación de los niveles séricos del marcador tumoral Ca 125 y la realización de diversas pruebas de imagen para determinar la extensión de la enfermedad. Las pruebas de imagen empleadas y sus indicaciones fueron:

- **Resonancia magnética nuclear (RMN) abdominopélvica:** Se constituyó como la prueba de elección para el estudio de extensión tumoral y la valoración de la infiltración miometrial y/o cervical en nuestro hospital. El protocolo estándar incluyó cortes desde los hilos renales hasta la sínfisis del pubis (descartar adenopatías). Así mismo, se realizaron secuencias potenciadas en T2 en los planos sagital y axial de pelvis así como oblicuos axiales perpendiculares al plano sagital del útero precontraste y secuencias T1 rápidas 2D o 3D tras la administración de contraste intravenoso. Se realizaron siempre que fue posible, estudios dinámicos con gadolinio con secuencias eco de gradiente potenciadas en T1.
- **Tomografía axial computerizada (TAC) abdominopélvico:** según nuestro protocolo, esta técnica se reservó para descartar enfermedad extra pélvica o en casos en los que no fue posible realizar una RMN abdominopélvica.

- **Tomografía por emisión de positrones (PEC-TAC):** según nuestro protocolo, quedó relegado a pacientes con sospecha de metástasis a distancia y/o valoración de la recidiva.

Además, a partir del mes de Noviembre del año 2008, se incluyó en el protocolo de estudio prequirúrgico de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio o lesión preneoplásica la realización de una **ecografía ginecológica sistemática**. Todas las ecografías se realizaron empelando un ecógrafo Voluson E8 (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wis), equipado con un transductor en tiempo real 4D transvaginal multifrecuencia (5-9MHz). El estudio se realizó vía vaginal o, en su defecto, transrectal en posición de litotomía. Comenzó siempre con una exploración en modo B, valorando la posición contorno y tamaño del útero, grosor y aspecto del endometrio y tamaño y estructura de los ovarios. Posteriormente se realizó una ecografía 3D para la valoración de manera subjetiva de la infiltración tumoral en el miometrio.

Por último, en aquellos casos en los que la infiltración miometrial no quedó claramente establecida con las pruebas de imagen del estudio prequirúrgico, se realizó **estudio anatomopatológico en fresco** durante la intervención quirúrgica para valorar la profundidad de la invasión miometrial, y, en base a ello, tal y como se comentará más adelante, proseguir con la cirugía de estadificación completa.

- **Valoración del riesgo quirúrgico**

Una vez valorados los resultados de las pruebas preoperatorias por parte de los ginecólogos de la unidad, previa a la intervención quirúrgica, todas las pacientes realizaron

una visita con el Servicio de Anestesia, en la que se aplicó la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para la valoración del riesgo anestésico [134].

Finalmente, en todos los casos se requirió **firma de consentimiento informado** por parte de la paciente para la realización de la intervención quirúrgica.

3.5. PROTOCOLO TERAPÉUTICO

3.5.1. Clasificación por estadios tumorales

Como ya ha sido comentado, en el año 1988 la FIGO estableció que la estadificación del carcinoma de endometrio debía ser quirúrgica modificando las categorías de la estadificación anterior, basadas en parámetros clínicos [5]. Posteriormente, en el año 2009, modifica alguna de las categorías de la clasificación del año 1988, estableciendo un nuevo sistema de estadificación.

Teniendo en cuenta que, el periodo de inclusión de pacientes de nuestro estudio comenzó el 1 de Enero de 2001 y finalizó el 31 de Diciembre de 2014, se planteó la necesidad de homogeneizar la clasificación por estadios tumorales de las 327 pacientes incluidas (151 previas al 2009 y 176 posteriores al año 2009). Basándonos en los trabajos publicados en la literatura que presentan el mismo planteamiento, se decidió clasificar a todas las pacientes incluidas en el estudio según el sistema de clasificación FIGO del año 2009 (tabla 6 y tabla 16). Para ello, se realizó un análisis exhaustivo tanto de las pruebas de imagen disponibles en el estudio prequirúrgico como de los informes de anatomía patológica definitivos. Se comprobó así mismo que se cumplían las premisas explicadas en

el apartado 1.7.1 de la introducción sobre las modificaciones objetivadas en el cambio de clasificación

3.5.2. Cirugía de estadificación

El protocolo quirúrgico de estadificación del carcinoma de endometrio en el Hospital 12 de Octubre incluye:

- **Inspección y revisión de cavidad abdominopélvica.**
- **Toma de biopsia de cualquier zona sospechosa.**
- **Realización de lavado peritoneal para estudio citológico.**
- **Histerectomía total extrafascial:** En casos seleccionados con alta sospecha de afectación cervical y/o parametrial se realiza histerectomía radical o histerectomía total extrafascial con una resección amplia del manguito vaginal.
- **Salpingooforectomía bilateral.**
- **Linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico en casos seleccionados:**

Según nuestro protocolo se realiza linfadenectomía pélvica en los casos de moderado y alto riesgo establecidos por la SEGO (tabla 25) [5] y/o en aquellas pacientes en las que se observan ganglios aumentados de tamaño durante la exploración quirúrgica. Por lo tanto, quedan exentas de realización de linfadenectomía aquellas pacientes que cumplen en el estudio prequirúrgico o, en su defecto, intraoperatorio, los siguientes criterios: 1. Carcinoma tipo 1 o endometriode; 2. Infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total y 3. Grado tumoral 1 o 2.

La limpieza ganglionar pélvica procura ser exhaustiva incluyendo las regiones de la fosa obturatriz, y el territorio entre las arterias ilíacas externa e interna hasta arteria ilíaca común. No obstante en pacientes en las que la técnica quirúrgica es más

complicada debido a obesidad 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.

- **Linfadenectomía o muestreo ganglionar paraaórtico en casos seleccionados:**

Según nuestro protocolo se realiza en pacientes incluídas en el grupo de alto riesgo de recidiva tumoral (tabla 25) [5] y/o pacientes con ganglios aumentados de tamaño.

La extensión abarca hasta la vena renal izquierda como límite superior incluyendo región paracava derecha, precavos, preaórticos, inteoaortocavos y paraaórticos izquierdos. En todos los casos en el transcurso de la linfadenectomía intentamos preservar la arteria mesentérica ligándola solo en casos excepcionales

- **Omentectomía inframesocólica:** en subtipos histológicos seroso y células claras.

El protocolo de estadificación no varió según la vía de abordaje. En todos los casos se administró antibioterapia profiláctica, se realizó preparación intestinal preoperatoria con Fosfosoda o Macrogol en asociación (solución de Bohm®), y se reservaron concentrados de hematíes en el Banco de Sangre del hospital.

Las vías de abordaje principales para el tratamiento del carcinoma de endometrio de las pacientes incluídas en el estudio fueron la laparoscópica y la laparotómica. En casos seleccionados en los que el riesgo quirúrgico de la paciente para la vía abdominal y laparoscópica no era asumible, se empleó exclusivamente la vía vaginal, realizándose histerectomía y doble anexectomía. Las recomendaciones generales de cada una de estas vías según nuestro protocolo se exponen a continuación. No obstante, están sujetas siempre al criterio del cirujano principal.

3.6.2.1 Abordaje laparoscópico

Según el protocolo establecido en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre la laparoscopia se consideró la vía de elección en la estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio y, por lo tanto, fue la vía de abordaje por defecto empleada en las pacientes incluidas en este estudio.

- **Técnica de entrada:** La elección de la técnica de entrada dependió de las preferencias del cirujano principal, pudiendo haber sido empleada una de las siguientes:
 - Técnica cerrada con aguja de Veress: consiste en la punción con aguja de Veress en área periumbilical o en el punto de Palmer, situado a 3cm por debajo del margen costal izquierdo en la línea medio clavicular. En todos los casos en los que se empleo el punto de Palmer se colocó previamente una sonda nasogástrica u orofaríngea.
 - Técnica abierta con trocar de Hasson: consiste en la realización de una incisión de 2 cm periumbilical, seguida de una disección roma del tejido celular subcutáneo hasta la aponeurosis. Incisión de aponeurosis y apertura del peritoneo. Se constituyó como la vía de elección en aquellas pacientes en las que existían laparotomías previas o sospecha de adherencias intraperitoneales.

- **Material empleado:**
 - Trocares desechables con mecanismo retráctil. El número empleado varió según las necesidades entre 4 o 5, empleándose generalmente 1 o 2 trocares de 11-12 mm de diámetro y otros 2 o 3 de 5 mm de diámetro.
 - Aguja de Veress, en caso de emplearse la técnica de entrada cerrada.
 - Trocar de Hasson en caso de emplearse la técnica de entrada abierta.

- Sistema video óptico, compuesto por óptica de 0°, cámara y monitor de televisión.
- Fuente de luz fría
- Aparato de insuflación.
- Manipulador uterino en aquellas cirugías en las que se realizó histerectomía total por laparoscopia. Previa introducción del manipulador uterino se realizó en todos los casos ligadura tubárica bilateral mediante electrocoagulación. La elección del tipo de manipulador quedó a criterio del cirujano principal, pudiendo haber sido uno de los siguientes modelos:
 - Manipulador uterino modelo Clermont – Ferrand: Dispuesto de una vaina de manipulación y un inserto de manipulador atraumático de 7mm de diámetro y longitud 50mm. En nuestra unidad, se constituye como el modelo más empleado o de elección.
 - Manipulador uterino modelo Rumi: Dispuesto de un inserto de manipulador con un balón de insuflación intracavitaria.

- **Técnica quirúrgica**

- La paciente se colocó en posición de Trendelenburg.
- La situación más frecuente de los trocares fue: un trocar de 11-12 mm umbilical o supraumbilical, 2 trocares 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 trocares 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. Los orificios para la

introducción de los trocares de diámetro superior a 10 mm fueron cerrados con un punto en la fascia.

- 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 y cols. [135], 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 útero y anejos se realizó vía vaginal en todos los casos.
- La extracción de los ganglios y las biopsias sospechosas de malignidad fue realizada en continente estanco (endobolsas) extrayéndose vía vaginal o a través de los trocares de 12 milímetros.

3.6.2.2 Abordaje laparotómico

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, aumentándose hasta xifoides en los casos en los que se realizó linfadenectomía paraaórtica.

3.5.3. Tratamiento adyuvante

En el año 2010 se constituyó el Comité de Tumores Ginecológicos, integrado por especialistas pertenecientes al servicio de Ginecología, Cirugía General, Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, Oncología Radioterápica y Oncología Médica. A partir de entonces se presentan todos los casos diagnosticados y se discute tanto el tratamiento primario de elección como el tratamiento adyuvante más adecuado, siendo siempre una indicación individualizada. A continuación se exponen los protocolos de manejo terapéutico consensuados de forma general con el servicio de Radioterapia Oncológica y de Oncología Médica.

3.5.3.1. Radioterapia

La indicación de la radioterapia vino dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. El esquema básico del tratamiento radioterápico aplicado en el servicio de radioterapia del Hospital 12 de Octubre tras cirugía completa y basado en la clasificación por estadios FIGO 2009, se resume en:

- Estadio IA G1: Abstención.
- Estadio IAG2: Abstención o Braquiterapia endocavitaria

- IAG3: Radioterapia pélvica externa (45 ó 46 Gy dependiendo de la afectación ganglionar) junto con braquiterapia endocavitaria.
- Estadio IB G1 o G2: Braquiterapia endocavitaria.
- Estadio IB G3: Radioterapia pélvica externa (45 ó 46 Gy dependiendo de la afectación ganglionar) junto con braquiterapia endocavitaria de alta tasa.
- Estadio II G1 o G2: Radioterapia pélvica externa (45 ó 46 Gy dependiendo de la afectación ganglionar) junto con braquiterapia endocavitaria
- Estadio II G3: Radioterapia pélvica externa (45 ó 46 Gy dependiendo de la afectación ganglionar) junto con braquiterapia endocavitaria y quimioterapia (cisplatino-taxol).
- Estadios III y IV, independiente de grado: Radioterapia pélvica externa (45 ó 46 Gy dependiendo de la afectación ganglionar) junto con braquiterapia endocavitaria. Se valora quimioterapia en todos los G3.

La radioterapia externa pudo ser pélvica, paraaórtica u holoabdominal. La dosis se administró 5 días/semana con un fraccionamiento de 150cGy/sesión, 180cGy/sesión o 200cGy/sesión. La dosis máxima acumulada en pelvis fue de 46 Gy. La radioterapia endocavitaria 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 fraccionamiento de las dosis de braquiterapia pudo ser: 20 Gy en una sola sesión, 30 Gy en 2 sesiones, 500 cGy en 2 sesiones, 500 cGy en 5 sesiones.

3.5.3.2. Quimioterapia

El tratamiento secuencial de quimioterapia tras radioterapia adyuvante, se consideró en los siguientes casos, según la clasificación por estadios FIGO 2009:

- Estadio IB G3 asociado a otros factores de riesgo.
- Estadio II G3
- Estadio IIIA / IIIB

El esquema farmacológico de primera elección consistió en 4 ciclos de Carboplatino AUC 5 más Paclitaxel 175 mg/m², cada 21 días. Alternativamente puede administrarse Adriamicina 60 mg/m² más Cisplatino 50 mg/m², cada 21 días

3.5.3.3. 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 (no incluidas en este estudio).

3.5.4. Hallazgo incidental - No estadificación quirúrgica completa

En ocasiones el diagnóstico de carcinoma de endometrio se obtuvo en el estudio anatomopatológico de una histerectomía realizada por otra causa. Así mismo, puede ocurrir que el grado tumoral que se obtiene en la muestra 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 estos casos, podemos plantearnos la necesidad de realizar una cirugía de estadificación o valorar observación vs. Tratamiento adyuvante. En la

Figura 8 se expone el algoritmo terapéutico establecido para los casos de cirugía de estadificación incompleta en base a los grupos de riesgo SEGO (**Tabla 26**) adoptado en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre.

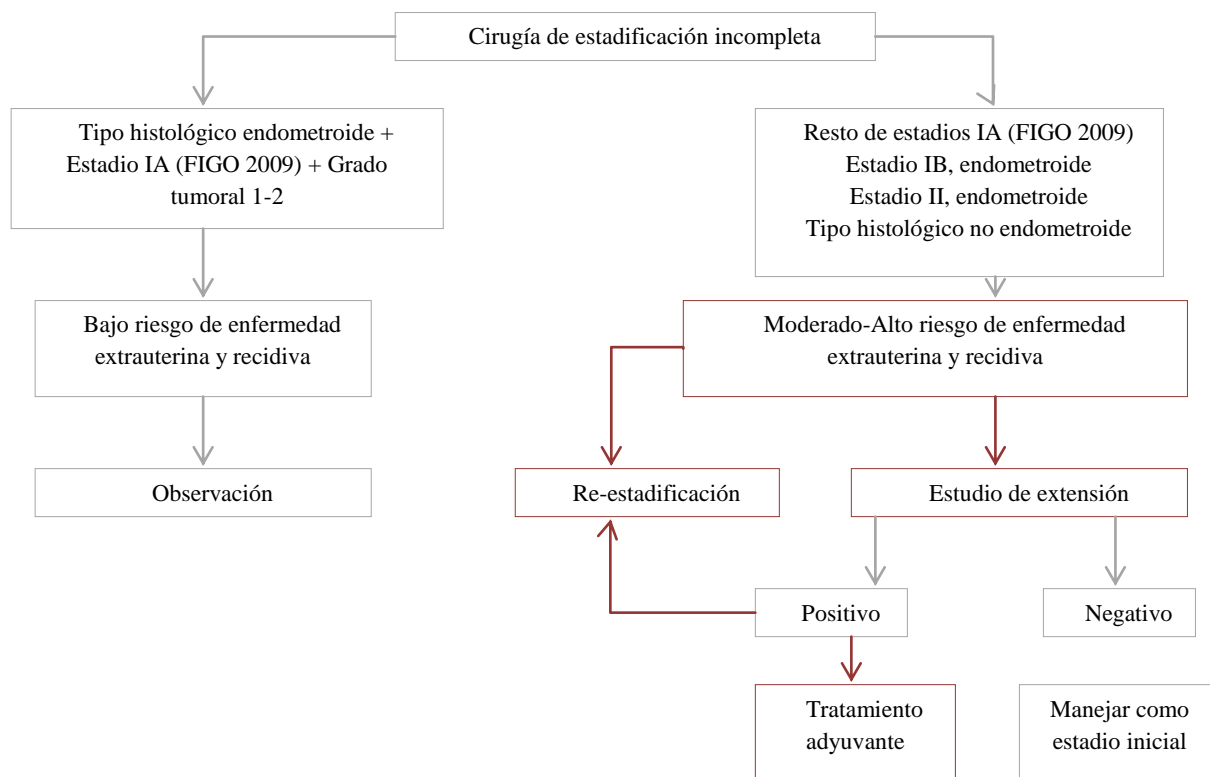


Figura 8 - Algoritmo terapéutico en los casos de cirugía de estadificación quirúrgica incompleta

Todos los casos de cirugía de estadificación incompleta incluidos en el presente estudio, fueron valorados en el contexto del comité de tumores ginecológicos o, en aquellos presentados previamente a la instauración del mismo, en sesiones

multidisciplinares con los servicios de Oncología Radioterápica y/o Oncología Médica, individualizándose el tratamiento en cada caso.

3.6. PROTOCOLO DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEFINITIVO

El diagnóstico anatomopatológico en todos los casos fue realizado por un médico especialista en Anatomía Patológica dedicado y entrenado en el estudio de la patología ginecológica. El protocolo de procesamiento de la histerectomía total con anexectomía bilateral del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre comprende el estudio macroscópico de la pieza y el análisis microscópico de las secciones de la misma.

3.7.1 Estudio macroscópico

- Pesar el espécimen y orientarlo (en base al ligamento redondo anterior).
- Examinar cuidadosamente la superficie serosa buscando adherencias, implantes tumorales o extensión directa del tumor.
- Medir las dimensiones de: el útero (tres dimensiones), trompas de Falopio (longitud y diámetro), ovarios (tres dimensiones).
- Valoración del exocérnix: dimensiones, descripción de su aspecto (liso, blanco, brillante), descripción de cualquier lesión, forma (redondo o en hendidura) y la dimensión mayor del orificio cervical externo.
- Apertura del útero con tijeras a lo largo de los márgenes laterales desde el orificio externo cervical hasta el cuerno.
- Realizar cortes seriados de la mucosa a través de todo el espesor de la pared sin cortar la serosa a intervalos de aproximadamente 0,5 cm.

- Describir si hay irregularidades de la mucosa, indicar a qué zona del endometrio afecta e indicar el espesor de infiltración macroscópica máxima.
- Descripción del miometrio, incluyendo su espesor medio, si tiene un patón trabecular normal o adenomiosis (punteado hemorrágico).
- Fijación de la pieza en formol durante la noche. Los cortes se realizan al día siguiente.
- Se buscan los ganglios parametrales.

3.7.2 Secciones microscópicas

En **Figura 9** se presentan los principales lugares y dirección de las secciones realizadas para el estudio microscópico de la pieza quirúrgica [136].

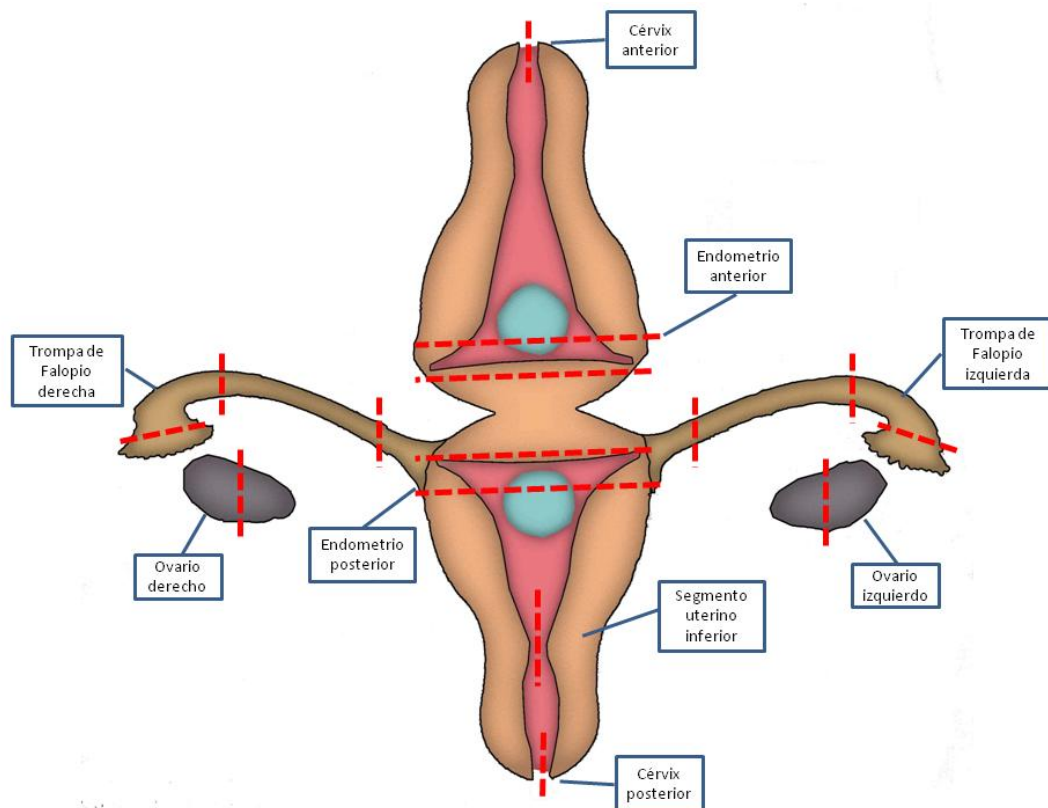


Figura 9 - Visión de la apertura del útero lo largo de los márgenes laterales desde el orificio externo cervical hasta el cuerno. Localización de las secciones para estudio microscópico.

Se resumen en:

- Tumor: Cortes transmurales que demuestren el espesor de la invasión. En la mayoría de los casos se realizan 4 secciones anteriores y 4 posteriores.
- Cérvix: Se toman secciones de cérvix anterior y posterior que incluyan exocérvix, endocérvix y la zona de transformación.
- Segmento uterino inferior: Dos secciones transmurales de las caras anterior y posterior (si el tumor está cerca del segmento uterino inferior).
- Trompas de Falopio: Muestreo de la zonas distal (fimbrias), media y proximal. Las trompas derecha e izquierda se incluyen en bloques separados.
- Ovarios: Se incluye la totalidad de los ovarios. Las secciones se realizan perpendiculares al eje mayor del ovario., incluyendo la cápsula ovárica.
- Parametrios: Se incluyen y se busca cualquier nódulo o ganglio linfático.

3.7. PROTOCOLO DE 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 Radioterapia y/o el Servicio de Oncología Médica. El protocolo de seguimiento por parte de la Unidad de Ginecología Oncológica se muestra en la **Tabla 28**.

Tabla 28 - Protocolo de seguimiento de pacientes con carcinoma de endometrio tras cirugía de estadificación de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre

Periodo	Grupo de Riesgo	Anamnesis Exploración general Exploración ginecológica Citología de cúpula vaginal	Analítica general con medición de Ca 125	Radiografía de tórax
Dos primeros años	Bajo	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Anual
	Moderado-Alto	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Anual
Del segundo al quinto año	Bajo	Anual	Anual	Anual
	Moderado- Alto	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Anual
Más de cinco años	Bajo	Anual	Anual	Anual
	Moderado- Alto	Anual	Anual	Anual

* En caso de sospecha de recidiva se valora individualmente la realización de TAC tóraco-abdomino-pélvico o de PEC-TAC

En general tras 10 años de seguimiento sin evidencia de recidiva, las pacientes fueron dadas de alta de la Unidad de Ginecología Oncológica y remitidas para seguimiento anual en los centros de especialidades adscritos al Hospital 12 de Octubre.

3.8. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables establecidas y su categorización se exponen a continuación:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Número de historia clínica.
- Fecha de nacimiento de la paciente, en formato Día/Mes/Año
- Fecha de diagnóstico: se establece como fecha de diagnóstico aquella en la que se objetiva por primera vez diagnóstico histopatológico compatible con carcinoma endometrial o lesión precursora del mismo. Se establece en formato Día/Mes/Año.
- Edad (años decimales): variable cuantitativa continua. Generada a partir de las dos variables fecha de diagnóstico y fecha de nacimiento.

VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES DEL DESARROLLO DE CARCINOMA DE ENDOMETRIO:

- Peso (Kg) de la paciente al diagnóstico: variable cuantitativa continua.
- Talla (cm) de la paciente al diagnóstico: variable cuantitativa continua.
- Índice de Masa corporal (IMC) (Kg/cm^2): variable cuantitativa continua
- Obesidad: variable cualitativa. Se establecen las siguientes categorías, siguiendo los criterios de la OMS [133]:
 - Peso inferior a lo normal: $\text{IMC} < 18.5 \text{ Kg}/\text{cm}^2$
 - Normo peso : IMC comprendido entre 18.5 - 24.9 Kg/cm^2
 - Exceso de peso : IMC comprendido entre 25 -29,9 Kg/cm^2
 - Obesidad grado I: IMC comprendido entre 30-34.9 Kg/cm^2
 - Obesidad grado II: IMC comprendido entre 35-39.9 Kg/cm^2
 - Obesidad grado III: $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg}/\text{cm}^2$

- Exposición previa o en el momento del diagnóstico a estrógenos exógenos: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No exposición
 - Sí Exposición.
- Historia previa de esterilidad: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Número de partos/cesáreas: variable cuantitativa discreta
- Paridad: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Nuliparidad (número de partos/cesáreas=0)
 - Uniparidad (número de partos/cesáreas=1)
 - Multiparidad (número de partos/cesáreas ≥ 2)
- Menopausia: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí /Postmenopáusica
 - No/ Premenopásica.
- Edad de la menopausia (años cumplidos): variable cuantitativa continua.
- Menopausia tardía: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No (edad de menopausia <55 años)
 - Sí (edad de menopausia ≥ 55 años.)
- Edad de la menarquia (años cumplidos): variable cuantitativa continua.
- Menarquia precoz: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No (edad de la menarquia >9 años)
 - Sí (edad de la menarquia ≤ 9 años)

- Antecedente personal de Diabetes Mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí (DM tipo 1 o DM tipo2)
- Antecedente personal de Hipertensión Arterial (HTA): Variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No HTA
 - Sí HTA
- Antecedente personal de cáncer de mama: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Tratamiento en el momento del diagnóstico o previo con Tamoxifeno: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Diagnóstico previo al desarrollo del carcinoma endometrial de Síndrome de Lynch: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Uso de anticonceptivos antes del diagnóstico : variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí

- Uso de anticonceptivos en el momento del diagnóstico : variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Hábito tabáquico: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No fumadora
 - Fumadora en el momento del diagnóstico.
 - Ex-fumadora en el momento del diagnóstico.

Variables relacionadas con el estudio histológico prequirúrgico:

Hacen referencia a la biopsia de endometrio en la que se establece el diagnóstico prequirúrgico de carcinoma de endometrio o lesión preneoplásica y que lleva a la realización de histerectomía.

- Tipo histológico prequirúrgico: Variable cualitativa. Se establecen las siguientes categorías:
 - Hiperplasia endometrial simple sin atipias
 - Hiperplasia endometrial simple con atipias
 - Hiperplasia endometrial compleja sin atipias
 - Hiperplasia endometrial compleja con atipias
 - Adenocarcinoma endometriode
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma tipo seroso
 - Adenocarcinoma de células claras
 - Adenocarcinoma mixto
 - Carcinoma de células escamosas

- Carcinoma de células transicionales
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Otros
- Grado histológico prequirúrgico: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Bien diferenciado o grado 1
 - Moderadamente diferenciado o grado 2
 - Poco diferenciado o grado 3
 - No procede.

Variables relacionadas con el estudio preoperatorio-estudio de extensión

- Valor sérico del marcador Ca-125 (U/ml) prequirúrgico: variable cuantitativa continua.
- Realización de ecografía ginecológica prequirúrgica: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizada
 - Sí realizada
- Realización de resonancia magnética nuclear (RMN) abdominopélvica prequirúrgica: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizada
 - Sí realizada
- Realización de TAC abdominopélvico prequirúrgico: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizada
 - Sí realizada

- Realización de PEC-TAC prequirúrgico. variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizada
 - Sí realizada
- Tamaño tumoral (mm) estimado por ecografía (si realizada): Variable cuantitativa continua. Se recoge el diámetro mayor.
- Tamaño tumoral (mm) estimado por RMN (si realizada): Variable cuantitativa continua. Se recoge el diámetro mayor.
- Tamaño tumoral (mm) estimado por prueba de imagen definitivo: Variable cuantitativa continua. Se recoge el mayor tamaño estimado por prueba de imagen (ecografía y/o RMN) de las dos variables anteriores.
- Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio estimada por ecografía (si realizada): variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No valorado
 - No infiltración miometrial
 - Infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total
 - Infiltración miometrial mayor o igual al 50% del grosor miometrial total
 - El tumor llega o sobrepasa serosa uterina.
- Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio estimada por RMN (si realizada): variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No valorado
 - No infiltración miometrial
 - Infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total
 - Infiltración miometrial mayor o igual al 50% del grosor miometrial total
 - El tumor llega o sobrepasa serosa uterina.

- Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio estimada por prueba de imagen definitiva: variable cualitativa. Se toma como valor el mayor grado de infiltración miometrial estimado por las pruebas de imagen anteriores (ecografía y/o RMN). Se establecen las mismas categorías que en las dos variables anteriores:
 - No valorado
 - No infiltración miometrial
 - Infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total
 - Infiltración miometrial mayor o igual al 50% del grosor miometrial total
 - El tumor llega o sobrepasa serosa uterina.

- Estadio prequirúrgico estimado según hallazgo de RMN (si realizada): variable cualitativa. Se establecen las categorías según la clasificación por estadios FIGO 2009 [2,5]:
 - No valorable
 - Estadio IA: Tumor limitado a endometrio o con invasión miometrial <50%.
 - Estadio IB: Tumor que invade $\geq 50\%$ del grosor miometrial
 - Estadio II: Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero
 - Estadio IIIA: Tumor que invade serosa y/o anejos
 - Estadio IIIB: Tumor que invade vagina y/o parametrios
 - Estadio IIIc1: Metástasis en ganglios pélvicos
 - Estadio IIIc2: Metástasis en ganglios paraaórticos con/sin afectación de ganglios pélvicos
 - Estadio IVA: Tumor que invade vejiga y/o mucosa intestinal
 - Estadio IVB: Presencia de metástasis a distancia

- Estadio prequirúrgico según hallazgos en TAC abdominopélvico (si realizado): variable cualitativa. Se establecen las mismas categorías que en la variable anterior, basadas en la clasificación por estadios FIGO 2009 [2,5]
- Estadio prequirúrgico según hallazgos de PEC-TAC (si realizado): variable cualitativa. Se establecen las mismas categorías que en las variables anteriores, basadas en la clasificación por estadios FIGO 2009 [2,5]
- Estadio prequirúrgico estimado por prueba de imagen definitivo: variable cualitativa. Como valor se emplea el estadio más avanzado estimado por las pruebas de imagen anteriores (RMN y/o TAC y/o PECT-TAC). Se establecen las mismas categorías que las establecidas para las tres variables anteriores, basadas en la clasificación por estadios FIGO 2009 [2,5].

VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEFINITIVAS

Hacen referencia al estudio histopatológico definitivo tras la realización de cirugía de estadificación.

- Tipo histológico definitivo: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Adenocarcinoma endometriode
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma seroso
 - Adenocarcinoma de células claras
 - Adenocarcinoma mixto
 - Carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma de células transicionales
 - Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma indiferenciado

- No tumor residual
- Otros
- Grado tumoral definitivo: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Bien diferenciado o grado 1
 - Moderadamente diferenciado o grado 2
 - Poco diferenciado o grado 3
- Invasión del espacio linfovascular: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No o ausencia de invasión del espacio linfovascular
 - Sí o presencia de invasión del espacio linfovascular.

Variables relacionadas con la extensión tumoral y el estadio postquirúrgico

- Tamaño tumoral (mm): Variable cuantitativa continua. Se toma como valor el diámetro tumoral de mayor tamaño. En el caso de varios focos tumorales, se toma como referencia el de mayor tamaño.
- Afectación del tercio inferior del útero: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No
 - Sí
- Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No infiltración miometrial
 - Infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total
 - Infiltración miometrial mayor o igual al 50% del grosor miometrial total
 - El tumor llega o sobrepasa serosa uterina.
- Afectación del estroma cervical: variable cualitativa con las siguientes categorías:

- No
- Sí.
- Lavado peritoneal: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Ausencia células tumorales
 - Presencia de células tumorales
 - No valorable.
- Número de ganglios pélvicos obtenidos en la linfadenectomía (si realizada): variable cuantitativa discreta.
- Número de ganglios pélvicos positivos obtenidos en la linfadenectomía pélvica (si realizada): variable cuantitativa discreta.
- Linfadenectomía pélvica positiva (si realizada): variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No (número de ganglios pélvicos positivos = 0)
 - Sí (número de ganglios pélvicos positivos ≥ 1)
- Número de ganglios paraaórticos obtenidos en la linfadenectomía (si realizada): variable cuantitativa discreta
- Número de ganglios paraaórticos positivos obtenidos en la linfadenectomía paraaórtica (si realizada): variable cuantitativa discreta.
- Linfadenectomía paraaórtica positiva (si realizada): variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No (número de ganglios paraaórticos positivos = 0)
 - Sí (número de ganglios paraaórticos positivos ≥ 1)
- Estadio tumoral definitivo: variable cualitativa. Se establecen las categorías según la clasificación por estadios FIGO 2009 [2,5]:
 - Estadio IA: Tumor limitado a endometrio o con invasión miometrial <50%.

- Estadio IB: Tumor que invade $\geq 50\%$ del grosor miometrial
- Estadio II: Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero
- Estadio IIIA: Tumor que invade serosa y/o anejos
- Estadio IIIB: Tumor que invade vagina y/o parametrios
- Estadio IIIc1: Metástasis en ganglios pélvicos
- Estadio IIIc2: Metástasis en ganglios praaórticos con/sin afectación de ganglios pélvicos
- Estadio IVA: Tumor que invade vejiga y/o mucosa intestinal
- Estadio IVB: Presencia de metástasis a distancia

Variables relacionadas con el tratamiento

- Fecha de cirugía: en formato Día/Mes/Año
- Vía de abordaje quirúrgico: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Abordaje laparotómico
 - Abordaje laparoscópico
 - Abordaje inicial laparoscópico con reconversión a laparotomía
 - Vaginal asistida por laparoscopia
 - Vaginal
- Causa de reconversión a laparotomía (si procede): variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Mala visualización
 - Adherencias intraabdominales
 - Útero aumentado de tamaño
 - Enfermedad extendida

- Sangrado
- Realización de lavado peritoneal: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizado
 - Sí realizado
- Tipo de histerectomía realizada: variable cualitativa con las siguientes categorías
 - Histerectomía total extrafascial
 - Histerectomía radical
- Realización de anexectomía: variable cualitativa dicotómica con las siguientes categorías:
 - No realizada
 - Sí realizada
- Realización de linfadenectomía pélvica bilateral: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No realizado
 - Sí realizada
- Realización de linfadenectomía paraaórtica: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - No realizado
 - Sí realizada
- Número de ganglios paraaórticos extirpados: variable cuantitativa discreta.
- Tipo de cirugía de estadificación realizada: variable cualitativa. Las categorías de esta variable se han basado en las recomendaciones de manejo terapéutico establecidas por la guía de consenso de la SEGO publicada en el año 2010 [5] :
 - Cirugía de estadificación completa: además de la realización de

histerectomía y doble anexectomía, se ha realizado linfadenectomía pélvica bilateral y linfadenectomía paraaórtica.

- Cirugía de estadificación parcial- linfadenectomía pélvica: además de la realización de histerectomía y doble anexectomía, se ha realizado linfadenectomía pélvica bilateral pero no se ha completado con la realización de linfadenectomía paraaórtica.
- Cirugía de estadificación incompleta válida: aquellos casos en los que se cumplen las dos condiciones siguientes:
 - Se realiza histerectomía y anexectomía pero no se realiza ningún tipo de linfadenectomía.
 - Tumor tipo 1 con estadio posquirúrgico IA (FIGO 2009) y grado tumoral definitivo 1-2
- No cirugía de estadificación: se cumplen las dos condiciones siguientes:
 - Se realiza histerectomía y anexectomía pero no se realiza ningún tipo de linfadenectomía.
 - Tumor tipo 2 (seroso o células claras) o tumor tipo 1 con estadio postquirúrgico mayor a IA (FIGO 2009) y/o grado tumoral definitivo 3
- Tratamiento adyuvante: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Ninguno
 - Radioterapia (Braquiterapia y/o radioterapia pélvica externa)
 - Quimioterapia
 - Quimio radioterapia
 - Hormonoterapia

Variables relacionadas con el seguimiento y la evolución

- Fecha de la última visita en formato día/mes /año.
- Tiempo de seguimiento (meses): variable cuantitativa continua. Generada a partir de las variables fecha de última visita y fecha de cirugía
- Recidiva tumoral: se establece como recidiva tumoral la reaparición de la enfermedad a partir de los tres meses tras la finalización del tratamiento primario.

Variable cualitativa dicotómica:

- No
- Sí
- Fecha de recidiva tumoral (si se ha producido) en formato Día/ Mes/ Año.
- Localización anatómica de la recidiva tumoral (si se ha producido): variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Vaginal
 - Pélvica
 - Peritoneal
 - Paraaórtica
 - A distancia
- Tiempo hasta la recidiva (meses): variable cuantitativa continua. Se genera a partir de las variables fecha de cirugía y fecha de la recidiva tumoral.
- Tratamiento de la recidiva: variable cualitativa con las siguientes categorías:
 - Tratamiento con fin paliativo
 - Tratamiento quirúrgico
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Hormonoterapia
- Estado actual: variable cualitativa con las siguientes categorías:

- Paciente viva sin tumor
- Paciente viva con tumor
- Paciente perdida sin tumor
- Paciente perdida con tumor
- Paciente fallecida sin tumor
- Paciente fallecida con tumor

Se ha considerado paciente perdida aquella que no ha acudido al menos a tres visitas consecutivas de seguimiento según el protocolo establecido.

- Fecha de muerte (si se ha producido), en formato Día/Mes/Año.

3.9. RECOGIDA DE DATOS

Se obtuvo la relación de todas las pacientes diagnosticadas y/o tratadas por carcinoma de endometrio en el Hospital 12 de Octubre a partir de la base de datos actualizada anualmente por el registro de tumores central del Hospital. Además se obtuvo la relación de todas las pacientes remitidas al Servicio de Oncología Médica del Hospital 12 de Octubre con diagnóstico de carcinoma de cuerpo uterino. Posteriormente, se realizó la revisión de historias clínicas custodiadas por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital 12 de Octubre.

La información fue recogida en una base de datos, diseñada para el proyecto, con el programa informático Microsoft Office Excel 2011, versión 14.6.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.10.1. Cálculo del tamaño muestral

Aceptando un riesgo alpha de 0,05 y una potencia de 0,80 en un contraste bilateral y, asumiendo una prevalencia de afectación del espacio linfovascular del 30%, una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en el grupo sin afectación del 85% y en el grupo con afectación del 65%, se necesitarían 163 pacientes (114 en el grupo IELV - y 49 en el grupo IELV +) para encontrar un hazard ratio de 2,65 estadísticamente significativo. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento a los 5 años del 10%. Considerando las tasas de supervivencia global (90% grupo sin afectación y 65% grupo con afectación) el tamaño muestral necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas sería inferior. No obstante, teniendo en cuenta las limitaciones derivadas del carácter retrospectivo del estudio realizado, que se comentarán más adelante, se decidió ampliar el tamaño muestral al total de pacientes remitidas durante el periodo de inclusión a la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario 12 de Octubre que cumplieren todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3.10.2. Análisis descriptivo, contraste de hipótesis y análisis de supervivencia

En el estudio descriptivo de la muestra las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas, a través de la media y la SD.

Para el análisis de supervivencia libre de recidiva y global se estratificó la muestra según la existencia de afectación del espacio linfovascular.

Para cada grupo de análisis las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas, y las variables numéricas, a través de la media y la SD cuando la asunción de normalidad fue posible, y mediante la mediana y percentiles 25 y 75 cuando no se pudo asumir normalidad. La normalidad fue testada mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar la asociación estadística entre la variable de estratificación y las variables explicativas. Para las variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, si la frecuencia esperada en alguna de las casillas era inferior a 5. En el caso de las variables numéricas, cuando se asumió normalidad, se realizó un contraste mediante una T de Student para muestras independientes. Cuando la normalidad no pudo ser asumida, el contraste fue el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Para el estudio de la asociación de la IELV y otros parámetros histológicos de riesgo se plantearon modelos de regresión logística univariantes. Los modelos fueron ajustados, según criterio clínico, por aquellas variables potenciales confusoras. Los resultados de los modelos finales se mostraron mediante *Odds ratios* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Se estimaron las funciones de supervivencia global y libre de recidiva mediante el método de Kaplan-Meier. El test de Log-rank se empleó para la comparación de las curvas de supervivencia. Los resultados se expresan gráficamente, y en forma tabular con la supervivencia estimada a distintos tiempos de seguimiento (1, 2, 5 y 10 años) y el tiempo de seguimiento expresado como la mediana de seguimiento y la mediana de las censuras.

Una vez testada la asunción de riesgos proporcionales, la asociación entre la afectación del espacio linfovascular y el tiempo hasta la recidiva o el tiempo de supervivencia se evaluó utilizando un modelo de regresión de Cox de forma univariante.

Para establecer las variables de ajuste se evaluó la asociación del resto de variables explicativas y el tiempo hasta el evento. El modelo fue ajustado, según el criterio clínico, por aquellas variables potenciales confusoras con p-valor $< 0,05$. Para ajustar el modelo final, partiendo del modelo máximo, se empleó la estrategia de eliminación hacia atrás (backward). Los resultados del modelo final de la estrategia se mostraron mediante *Hazard ratios* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Los análisis se realizaron con el software estadístico Stata/IC 14.1 for Windows.

3.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio no está exento de algunas limitaciones, la mayoría de ellas derivadas del carácter retrospectivo del mismo:

- La IELV no fue registrada de forma sistemática por parte del Servicio de Anatomía Patológica en todas los casos de carcinoma epitelial de endometrio diagnosticados durante en el periodo de inclusión. Este hecho condicionó la exclusión de 203 pacientes con carcinoma epitelial de endometrio, pudiendo haber incurrido en un sesgo de selección.
- Los datos reclutados de las variables analizadas estuvieron condicionados por su disponibilidad en las historias clínicas, pudiendo haber incurrido en un sesgo de información.
- La definición de IELV se estableció en base a la clasificación en dos estratos, ya comentada, no pudiendo realizarse comparaciones y/o conclusiones según la clasificación en dos o tres estratos. Ambas

consideradas por varios autores como más precisas en la valoración de este parámetro como factor pronóstico.

- Pudieron existir variaciones en el protocolo terapéutico (quirúrgico y/o adyuvante) en base las características individuales de la paciente y/o a criterio del médico responsable.
- La realización de linfadenectomía fue de manera selectiva según los criterios de riesgo establecidos prequirúrgicamente en el estudio intraoperatorio. Por lo tanto, no disponemos de la información del estado ganglionar en el total de las pacientes incluidas en el estudio.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante el periodo de inclusión establecido, el número total de pacientes diagnosticadas y/o tratadas de carcinoma de cuerpo uterino en el Hospital Universitario 12 de Octubre fue 613. En la **Figura 10** se muestra el diagrama de flujo de las pacientes incluidas en el estudio. Cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión un total de **327 pacientes**.

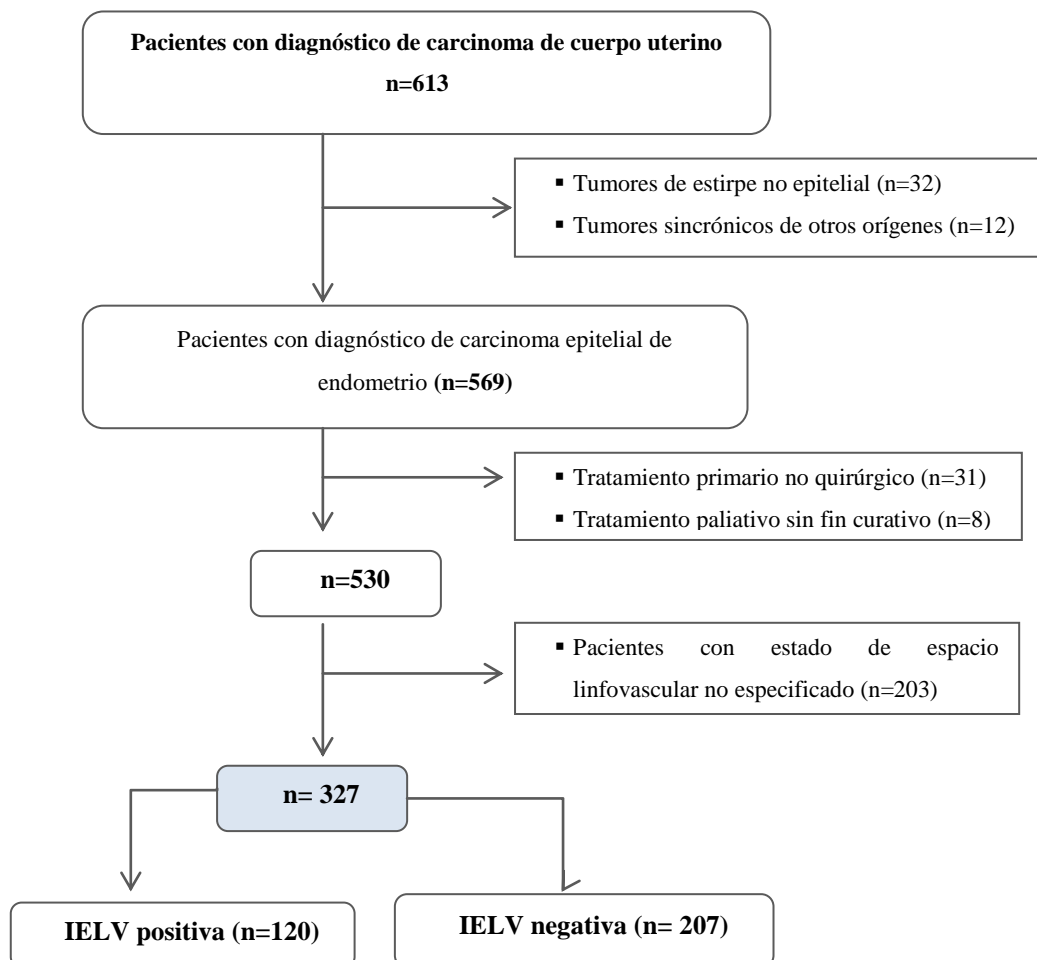


Figura 10 - Diagrama de flujo de las pacientes incluidas en el estudio

4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA

4.2.1 Características demográficas.

La **Tabla 29** muestra los resultados de análisis descriptivo de las características demográficas y los principales factores de riesgo asociados al desarrollo del carcinoma de endometrio en el total de las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 29 - Características demográficas y factores de riesgo asociados al desarrollo del carcinoma de endometrio

Variable	n	
Edad (años)	327	65,4 (10,8) 66 (58 ; 74)
Índice de masa corporal (IMC) (Kg /m ²)	248	31,1 (6,8) 30,9 (26,1 ; 34,2)
Exposición a estrógenos exógenos	287	2 (0,7)
Historia previa de esterilidad	194	7 (3,6)
Número de partos/cesáreas	318	2,1 (1,6) 2 (1 ; 3)
Nuliparidad	318	63 (19,9)
Multiparidad	318	224 (70,4)
Postmenopausia	327	300 (91,7)
Edad menopausia (años)	258	50,9 (4,0) 51 (50 ; 53)
Menopausia tardía	258	38 (14,7)
Edad menarquía	185	12,9 (1,7) 13 (12 ; 14)
Menarquía precoz	185	4 (2,2)
Diabetes Mellitus	321	46 (14,3)
Hipertensión arterial	322	145 (45,0)
Antecedente de cáncer de mama	327	24 (7,3)
Antecedente de toma de Tamoxifeno	327	20 (6,1)
Diagnóstico previo de Síndrome de Lynch	327	0 (0)

Valores expresados mediante media (SD) y mediana (percentil 25, percentil 75) o en n (%)

La edad media al diagnóstico fue de 65,4 (Desviación Estándar, SD 10,8) años. El 91,7% (n=300) de las pacientes incluidas eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico, con una edad media de la menopausia de 50,9 (SD 4) años. El 19,9% (n=63) de las pacientes eran nulíparas y el 70,4% (n=224) habían presentado dos o más partos/cesáreas a lo largo de su vida.

El 7,3% (n=24) de las pacientes tenían antecedente de cáncer de mama. El 6,1% (n=20) habían estado en tratamiento con Tamoxifeno. El 45% (n=145) de las pacientes presentaban el antecedente personal de hipertensión arterial y el 14,3% (n=46) de Diabetes Mellitus.

Se obtuvo el IMC prequirúrgico del 75% (n=248) de las pacientes, siendo el valor medio 31,1 Kg /m² (SD 6,8). En la **Tabla 30** se muestra la distribución del IMC según los criterios actuales de la OMS [133].

Tabla 30 - Distribución del Índice de masa corporal según criterios actuales de la OMS

Clasificación variable IMC (n=248)	n(%)
Peso inferior a lo normal	1 (0,4)
Normal peso	43 (17,3)
Exceso de peso	71 (28,6)
Obesidad grado I	77 (31,1)
Obesidad grado II	30 (12,1)
Obesidad grado III	26 (10,5)

El 53,6% (n=133) presentaron algún grado de obesidad, el 28,6% (n=71) sobrepeso y 17,4 % (n=43) peso normal.

El análisis descriptivo de los principales factores protectores asociados al desarrollo del cáncer de endometrio se presenta en la **Tabla 31**.

Tabla 31 - Factores protectores de carcinoma de endometrio

Variable	n	n (%)
Uso previo de anticonceptivos orales	170	5 (2,9)
Uso de anticonceptivos orales en el momento del diagnóstico	327	3 (0,9)
Fumador/ Ex fumador	322	32 (9,9)

4.2.2 Diagnóstico histológico prequirúrgico

Se dispone de los datos de 319 pacientes (97,6%). La distribución según tipo histológico y grado tumoral se muestra en la **Tabla 32**. Se muestran los resultados en frecuencias absolutas y relativas respecto al total de biopsias disponibles.

El 75,6% (n=241) de las biopsias prequirúrgicas fueron catalogadas como adenocarcinomas de tipo endometriode, el 10,7% (n=34) como adenocarcinomas de tipo seroso y el 5,6% (n= 18) como adenocarcinomas de tipo células claras. En el 24,5% (59/241) de las biopsias catalogadas como adenocarcinoma endometriode no se especificó el grado tumoral. De los casos restantes, el 51,9% (125/241) se catalogaron como grado histológico 1, en el 13,7% (33/241) como grado histológico 2 y en el 10% (24/241) como grado histológico 3. Hubo un 0,9% (n= 3) de casos que no pudieron clasificarse en ninguna de las categorías establecidas para la variable tipo histológico prequirúrgico. El 0,6% (n=2)

correspondieron con una biopsia prequirúrgica de “posible carcinosarcoma” y el 0,3% (n=1) con resultado de “neoplasia endometrial con metaplasia múltiple”.

Tabla 32 - Tipo histológico y grado tumoral prequirúrgico

Tipo histológico	Grado Histológico					Total
	G1	G2	G3	No disponible	No procede	
Adenocarcinoma endometriode	125 (39,2)	33 (10,4)	24 (7,5)	59 (18,5)	-	241 (75,6)
Adenocarcinoma Mucinoso	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	-	2(0,6)
Adenocarcinoma Seroso	0	0	34 (10,7)	0	-	34 (10,7)
Adenocarcinoma de células claras	0	0	18 (5,6)	0	-	18 (5,6)
Carcinoma indiferenciado	0	0	1 (0,3)	0	-	1(0,3)
Hiperplasia simple con atipias	-	-	-	-	1 (0,3)	1 (0,3)
Hiperplasia compleja sin atipias	-	-	-	-	3 (0,9)	3 (0,9)
Hiperplasia compleja con atipias	-	-	-	-	16 (5,0)	16 (5,0)
Otro	-	-	-	3 (0,9)	-	3(0,9)
Total	126 (39,5)	33 (10,4)	78 (24,4)	62 (19,4)	20 (6,3)	319 (100)

Valores expresados en n (%)

4.2.3 Estudio preoperatorio-estudio de extensión

En la **Tabla 33** se muestra la prueba de imagen realizada para la estimación prequirúrgica de la extensión de la enfermedad. El análisis descriptivo de la extensión tumoral prequirúrgica se muestra en la **Tabla 34**. Se presentan los resultados de la extensión tumoral estimada definitiva, independientemente de la prueba de imagen realizada.

Tabla 33 - Prueba de imagen del estudio de extensión prequirúrgico (n=327)

Prueba de imagen	n (%)
Resonancia Magnética Nuclear abdomino-pélvica	276 (84,4)
Ecografía ginecológica	250 (76,5)
TAC abdomino-pélvico	48 (14,7)
PEC-TAC	3 (0,9)

Tabla 34 - Extensión tumoral estimada prequirúrgica

Variable	n	
Ca125 (U/ml)	245	51,1 (7,5) 24,0 (15,0 ; 43,0)
Tamaño (mm)	173	30,8 (18,7) 27 (17 ; 40)
Profundidad de la Infiltración miometrial	327	
No infiltra		65 (20,0)
Infiltra <50%		126 (38,5)
Infiltra ≥50%		82 (25,1)
Llega/Sobrepasa serosa		20 (6,1)
No valorado		34 (10,4)
Estadio (FIGO 2009)	327	
No Valorable		32 (9,7)
Ia		177 (54,1)
Ib		66 (20,2)
II		11 (3,4)
IIIa		13 (4,0)
IIIb		3 (0,9)
IIIc1		13 (4,0)
IIIc2		12 (3,7)

Valores expresados mediante media (SD) y mediana (percentil 25, percentil 75) o en n(%)

Se obtuvieron los niveles séricos del marcador Ca 125 prequirúrgico en el 74,9% (n=245) de las pacientes incluidas, con un valor medio de 51,1 (SD 7,5) U/ml. El tamaño tumoral fue registrado en el 52,9% (n=173) de las pacientes, con un valor medio de 30,8 mm (SD 18,7).

La profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio fue registrada en el 89,6% (n= 293) de las pacientes. En el 20% (n=65) de los casos la enfermedad parecía limitada a endometrio, en el 38,5% (n=126) parecía presentar infiltración miometrial menor del 50% del grosor miometrial total y el 25,1 % (n=82) infiltración mayor o igual al 50% del grosor miometrial total.

En el 4% (n=13) de las pacientes se objetivaron signos sospechosos de metástasis ganglionares pélvicas y en el 3,7% (n=12) de afectación paraaórtica.

4.2.4 Características histológicas definitivas

La relación entre el tipo y grado histológico definitivo se muestran en la **Tabla 35**. Se muestran los datos en frecuencia absoluta y relativa respecto al global.

En el diagnóstico histopatológico definitivo, el 78,9% (n=258) de los tumores fueron adenocarcinomas endometrioides, el 14,1% (n=46) adenocarcinomas de tipo seroso y el 4,9% (n=16) adenocarcinomas de tipo células claras. El 0,3% (n=1) fueron catalogados como adenocarcinomas mixtos, presentando componente endometriode y seroso.

En los casos catalogados como adenocarcinoma endometriode, el estudio definitivo estableció un 19,8% (n=51) de tumores con grado histológico 3, un 42,2% (n=109) con grado histológico 2 y un 38% (n=98) con grado histológico 1.

Tabla 35 - Tipo histológico y grado tumoral definitivo

Tipo Histológico	Grado			Total
	G1	G2	G3	
Adenocarcinoma endometriode	98 (29,8)	109 (33,3)	51 (15,8)	258 (78,9)
Adenocarcinoma mucinoso	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	4(1,2)
Adenocarcinoma seroso	-	-	46 (14,1)	46(14,1)
Adenocarcinoma de células claras	-	-	16 (4,9)	16(4,9)
Adenocarcinoma mixto	-	-	1 (0,3)	1 (0,3)
Carcinoma indiferenciado	-	-	2 (0,6)	2(0,6)
Total	99(30,1)	111 (33,9)	117 (35,8)	327 (100)

Valores expresados en n(%)

En la **Tabla 36** se presenta la correlación entre el diagnóstico histológico prequirúrgico y el diagnóstico histológico definitivo. Se excluyeron del análisis los casos en los que no se dispone de los resultados de la biopsia prequirúrgica (n=8). Los datos se presentan en frecuencias absolutas.

Tabla 36 - Correlación entre el diagnóstico histológico prequirúrgico y el definitivo (n=319)

Tipo histológico Prequirúrgico	Tipo histológico final						Total
	Adeno. Endometrioi de	Adeno. Mucinoso	Adeno. Seroso	A. Células claras	A. Mixto	CI*	
Adenocarcinoma endometriode	217	2	15	5	-	2	241
Adenocarcinoma Mucinoso	1	1	-	-	-	-	2
Adenocarcinoma Seroso	5	-	28	1	-	-	34
Adenocarcinoma de células claras	5	-	2	10	1	-	18
Carcinoma indiferenciado	1	-	-	-	-	-	1
Hiperplasia simple con atipias	1	-	-	-	-	-	1
Hiperplasia compleja sin atipias	3	-	-	-	-	-	3
Hiperplasia compleja con atipias	16	-	-	-	-	-	16
Otro	3	-	-	-	-	-	3
Total	252	3	45	16	1	2	319

*CI: Carcinoma Indiferenciado

La concordancia entre el diagnóstico histológico prequirúrgico y el definitivo fue del 80,2% (256/319). El 9,1% (22/241) de las pacientes con diagnóstico prequirúrgico de adenocarcinoma endometriode presentaron en el estudio histopatológico definitivo un adenocarcinoma de células claras (n=5), un adenocarcinoma seroso (n=15) o un carcinoma indiferenciado (n=2). El 14,7% (5/34) de los carcinomas catalogados como serosos y el 27,8% (5/18) de los carcinomas catalogados como células claras presentaron una histología definitiva de carcinoma endometriode. El 100% (20) de las lesiones catalogadas como

hiperplasia en la biopsia prequirúrgica fueron adenocarcinomas endometrioides en el estudio definitivo.

En la **Tabla 37** se presenta la correlación entre el grado tumoral prequirúrgico y el grado tumoral definitivo. Se han excluido del análisis los casos en los que no se dispone de los resultados de la biopsia prequirúrgica (n=8), los casos con grado tumoral en biopsia prequirúrgica no especificado (n= 62) y las lesiones preneoplásicas (n=20). Los datos se presentan en frecuencias absolutas.

Tabla 37 - Correlación entre el grado histológico prequirúrgico y el grado histológico definitivo

Grado histológico prequirúrgico	Grado Histológico final			Total
	G1	G2	G3	
G1	61	48	17	126
G2	2	21	10	33
G3	7	9	62	78
Total	70	78	89	237

La concordancia global entre el grado histológico prequirúrgico y postquirúrgico fue del 60,8% (144/237).

En el 31,6% (75/237) de los casos el grado histológico aumentó en el estudio definitivo. El 20,3% (48/237) de los tumores pasaron de grado 1 a grado 2, el 7,2% (17/237) de grado 1 a grado 3 y el 4,2% (10/237) de grado 2 a grado 3.

En el 7,6% (18/237) de los casos el grado histológico definitivo fue inferior al objetivado en la biopsia prequirúrgica. En el 3% (7/237) de los casos los tumores pasaron de grado 3 a grado 1, el 3,8% (2/237) de grado 3 a grado 2, y el 0,8% (2/237) de grado 2 a grado 1.

4.2.5 Extensión tumoral y estadio postquirúrgico

En la **Tabla 38** se muestran los resultados de la extensión tumoral según el estudio histopatológico definitivo.

Tabla 38 - Extensión tumoral definitiva

Variable	n	
Tamaño tumoral (mm)	220	34,4 (20,0) 30 (20;45)
Tamaño tumoral \geq 20 mm	220	
No		63 (28,6)
Si		157 (71,4)
Infiltración miometrial	327	
No infiltra		38 (11,6)
Infiltra \leq 50%		150 (45,9)
Infiltra $>$ 50%		115 (35,2)
Llega/Sobrepasa serosa		24 (7,3)
Lavado peritoneal positivo	300	
No valorable		35 (11,7)
Negativo		242 (80,7)
Positivo		23 (7,7)
Afectación del tercio inferior del útero	320	83 (25,9)
Afectación del estroma cervical	319	41 (12,9)
Linfadenectomía pélvica positiva	201	34 (16,9)
Linfadenectomía paraórtica positiva	67	16 (23,9)
Linfadenectomía pélvica y paraaórtica positiva	66	12 (18,2)
Linfadenectomía paraaórtica positiva y linfadenectomía pélvica negativa	66	4 (6,0)

Valores expresados mediante media (SD) y mediana (percentil 25, percentil 75) o en n (%)

El informe de anatomía patológica reflejó el tamaño tumoral en el 67,3% (220) de los casos, con un valor medio de 34,4 (SD 20) mm.

En el 45,9% (n=150) de las pacientes se objetivó infiltración miometrial superficial y en el 35,2% (n=115) infiltración profunda, en el 25,9% (n=83) el tumor afectó al tercio inferior del útero y en el 12,9% (n=41) al estroma cervical. En todos estos casos se excluyó un origen primario endocervical.

En el 16,9% (n=34) de las linfadenectomías pélvicas y en el 23,9% (n=16) de las linfadenectomías paraaórticas realizadas se objetivó al menos un ganglio metastásico. En el 35,3% (16/34) de las pacientes con afectación ganglionar pélvica se objetivó afectación paraaórtica concomitante. En el 6,0% (n=4), la afectación paraaórtica fue aislada.

En la **Tabla 39** se muestran la clasificación por estadios postquirúrgicos según la clasificación FIGO del año 2009.

Tabla 39 - Estadio tumoral definitivo (FIGO 2009)

Estadio postquirúrgico (n=327)	n (%)
Ia	171 (52,3)
Ib	76 (23,2)
II	17 (5,2)
IIIa	13 (4,0)
IIIb	10 (3,1)
IIIc1	20 (6,1)
IIIc2	14 (4,3)
IVa	6 (1,8)

El 80,7% (n=264) de las pacientes presentaron enfermedad limitada al útero. En el 52,3% (n=171) la enfermedad estaba confinada al endometrio o presentaba invasión miometrial menor del 50% del grosor miometrial total (estadio IA), en el 23,2% (n=76)

presentaba infiltración miometrial profunda (estadio Ib) y en el 5,2% (n=17) invasión del estroma cervical.

En el 4% (n=13) el tumor presentó extensión a la serosa uterina y/o anejos (estadio IIIA), en el 3,1% (n=10) afectación vaginal y/o parametrial (estadio IIIb), en el 6,1% (n=20) afectación ganglionar pélvica (estadio IIIc1) y el 4,3% (n=14) afectación ganglionar paraaórtica (estadio IIIc2)

4.2.6 Análisis del tratamiento quirúrgico

- Análisis de la vía de abordaje

El tipo de abordaje quirúrgico empleado se muestra en la **Tabla 40**. Se excluyen del análisis tres pacientes en las que no se especificó el tipo de abordaje realizado en el protocolo quirúrgico.

Tabla 40 - Abordaje quirúrgico

Tipo de abordaje quirúrgico (n=324)	n (%)
Laparotómico	72 (22,2)
Laparoscópico	163 (50,3)
Laparoscópico con reconversión a laparotomía	11 (3,4)
Vaginal	4 (1,2)
Vaginal asistida por laparoscopia	74 (22,8)

En el 76,5% (n=248) de los casos el abordaje quirúrgico inicial fue laparoscópico y en el 22,2% (n=72) laparotómico. En el 1,2% (n=4) de las pacientes se realizó histerectomía vía vaginal por comorbilidad asociada, siendo el estadio prequirúrgico IAG1 en todos los casos.

La distribución de la vía de abordaje y el porcentaje de reconversión a laparotomía según el año del diagnóstico se muestran en la **Figura 11** y en la **Tabla 41**. Se presentan los valores en frecuencias absolutas y relativas respecto al año del tratamiento.

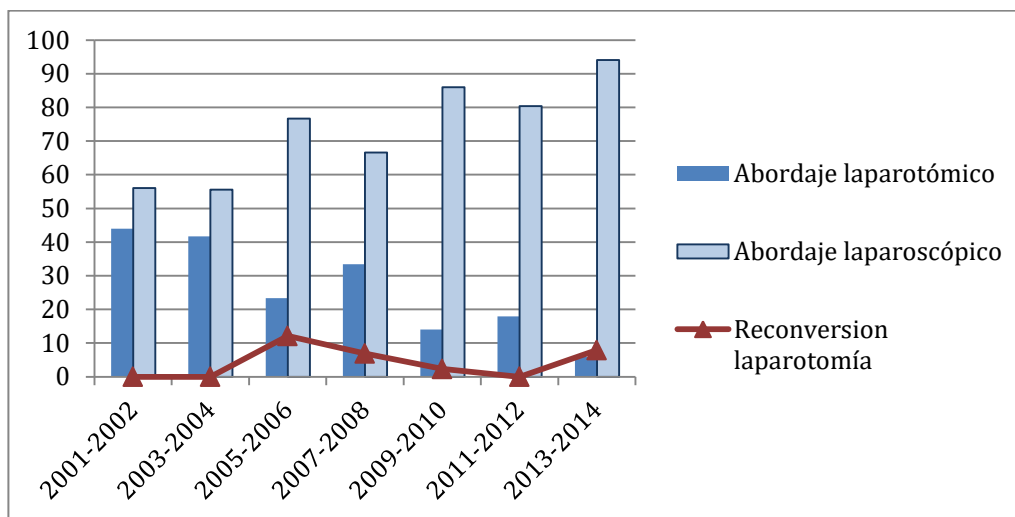


Figura 11 - Análisis de la vía de abordaje según el año del diagnóstico

Tabla 41 - Análisis de la vía de abordaje según el año del diagnóstico

Año diagnóstico	N (%)	Abordaje laparotómico	Abordaje laparoscópico	Reconversión laparotomía
2001-2002	25 (100)	11 (44,0)	14 (56,0)	0 (0)
2003-2004	36 (100)	15 (41,7)	20 (55,6)	0 (0)
2005-2006	43 (100)	10 (23,3)	33 (76,7)	4 (12,1)
2007-2008	45 (100)	15 (33,4)	29 (66,6)	2(6,9)
2009-2010	50 (100)	7 (14)	43 (86,0)	1 (2,3)
2011-2012	56 (100)	10 (17,9)	45 (80,4)	0 (0)
2013-2014	68 (100)	4 (5,9)	64 (94,1)	5 (7,9)
Total	320 (100)	72 (22,5)	248 (77,5)	11(4,4)

La vía de abordaje inicial fue la laparoscópica en el 56% (n=14) de los procedimientos realizados en los años 2001-2002, incrementándose al 94,1% (n=64) en los años 2013-2014.

En el 4,4 % (n=11) de las pacientes con abordaje inicial laparoscópico fue necesaria reconversión a laparotomía. Las causas de reconversión a laparotomía se presentan en la **Tabla 42**, siendo las más frecuentes el sangrado durante la intervención (36,4%), la existencia de adherencias intraabdominales (27,3%) y mala visualización durante la intervención (interposición de asas intestinales y/o tejido adiposo y/o imposibilidad de mantener posición de Trendelenburg) (18,2%).

Tabla 42 - Causas de reconversión a laparotomía

Causas de reconversión a laparotomía (n=11)	n (%)
Sangrado	4 (36,4)
Adherencias intraabdominales	3 (27,3)
Mala visualización	2 (18,2)
Útero aumentado de tamaño	1 (9,0)
Enfermedad extendida	1 (9,0)

- **Extensión de la cirugía**

En la **Tabla 43** se muestra le extensión del procedimiento quirúrgico.

Tabla 43 - Extensión de la cirugía (n=327)

Variable	n (%)
Tipo de histerectomía	
Total extrafascial	324 (99,1)
Histerectomía radical	3 (0,9)
Realización de lavado peritoneal	300 (91,7)
Realización de linfadenectomía pélvica bilateral	201 (61,5)
Realización de linfadenectomía paraaórtica	67 (20,5)

Se realizó histerectomía radical modificada (tipo B) por sospecha de afectación parametrial en el 0,9% (n=3) de los procedimientos. En todos los casos se realizó anexectomía bilateral o unilateral (si antecedente de anexectomía unilateral previa).

Se realizó linfadenectomía pélvica bilateral en el 61,5% (n=201) de los casos y linfadenectomía paraaórtica en el 20,5% (n=67). En una paciente se realizó linfadenectomía paraaórtica sin linfadenectomía pélvica concomitante por complicaciones intraoperatorias. En la **Tabla 44** se muestra el análisis del número de ganglios extirpados en las pacientes en las que se realizó linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica.

Tabla 44 - Análisis del número de ganglios extirpado

Variable	n	Media	SD	Rango	P 25	Mediana	P75
Total de ganglios	202	12,1	9,6	1-48	6	9	17
Ganglios pélvicos	201	9,8	6,3	1-32	5	9	23
G. Paraaórticos	67	7,9	6,9	1-33	3	6	11
CEC	66	19,4	11,2	1-48	11	18	24

CEC: cirugía de estadificación quirúrgica completa (linfadenectomía pélvica y paraaórtica); SD: SD; p25: percentil 25; p75: percentil 75

El número medio de ganglios extirpados por linfadenectomía pélvica y paraaórtica realizada fue, respectivamente 9,8 (rango 1-32) y 7,9 (rango 1-33). En las pacientes en las que se realizó cirugía de estadificación completa el número medio de ganglios extirpado por procedimiento fue 19,4 (rango 1-48).

En la **Tabla 45** se muestran los resultados del tipo de cirugía de estadificación realizada.

Tabla 45 - Tipo de cirugía de estadificación

Tipo de cirugía de estadificación (n=327)	n (%)
Cirugía de estadificación	293 (89,6)
Completa	66 (20,2)
Parcial-Linfadenectomía pélvica	135 (41,3)
Incompleta válida (IA G1-G2)	92 (28,1)
No cirugía de estadificación (por estadio final IaG3 o >Ia)	34 (10,4)

Se realizó cirugía de estadificación quirúrgica completa (linfadenectomía pélvica y paraaórtica) en el 20,2% (n=66) de las pacientes y cirugía de estadificación parcial (linfadenectomía pélvica sin linfadenectomía paraaórtica concomitante) en el 41,3% (n=135). No se realizó ningún tipo de linfadenectomía en el 38,5% (n=126) de las pacientes, correspondiendo el 10,4% (n=34) con un estadio postquirúrgico mayor a IA G1-G2 (no cirugía de estadificación).

En el análisis de las 34 pacientes sin cirugía de estadificación se objetivó que en el 47,1% (n=16) el motivo fue una infraestimación en el grado histológico prequirúrgico y en el 20,6% (n=7) el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica mostró infiltración miometrial menor del 50% del grosor total, siendo el resultado definitivo mayor. Por último en el 32,4% (n=11) no se pudo realizar por riesgo quirúrgico de la paciente o complicaciones intraoperatorias.

La **Tabla 46** se muestra la relación entre el estadio postquirúrgico y la cirugía de estadificación parcial (realizada linfadenectomía pélvica sin linfadenectomía paraaórtica concomitante). Se muestran los resultados en frecuencias absolutas y relativas respecto al total del grupo analizado.

Tabla 46 - Relación entre la cirugía de estadificación parcial y el estadio postquirúrgico

Cirugía de estadificación parcial (Realizada linfadenectomía pélvica aislada)			
Estadio postquirúrgico	Carcinoma endometriode	Carcinoma no endometriode	Total
IAG3	13 (12,7)	13 (12,7)	26 (25,4)
IB	44 (43,1)	1 (0,9)	45 (44,0)
II	5 (4,9)	3 (3,0)	8 (7,9)
IIIa	2 (2,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
IIIb	2 (2,0)	1 (0,9)	3 (2,9)
IIIc1	7 (6,9)	8 (7,9)	15 (14,8)
IVa	-	1 (0,9)	1 (0,9)
Total	73(71,6)	29 (28,4)	102(100)

El 71,6% (n=73) de las cirugías de estadificación parciales se realizaron en tumores tipo endometrioides, el 28,4% (n=29) en tumores no endometrioides y el 14,8% (n=15) en tumores con afectación ganglionar pélvica.

4.2.7 Análisis del tratamiento adyuvante

En la **Tabla 47** se muestra el análisis descriptivo del tratamiento adyuvante administrado.

Tabla 47 - Tratamiento adyuvante

Tratamiento adyuvante (n=327)	n (%)
Ninguno	122 (37,3)
Radioterapia	143 (43,8)
Quimioterapia	8 (2,4)
Quimioradioterapia	51 (15,6)
Hormonoterapia	3 (0,9)

En el 37,3% (n=122) de los casos no se administró ningún tipo de tratamiento adyuvante, en el 59,4% (n=194) se administró alguna modalidad de radioterapia (radioterapia externa pélvica y/o braquiterapia) con o sin quimioterapia secuencial y en el 2,4% (n=8) quimioterapia aislada.

En el 0,9% (n=3) de los casos se administró hormonoterapia como tratamiento adyuvante. En todos ellos existió alguna contraindicación para el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia. La pauta de tratamiento hormonal administrada fue Acetato de Medroxiprogesterona 200mg/día.

4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO SEGÚN EL ESTADO DEL ESPACIO LINFOVASCULAR

4.3.1. Incidencia de la invasión del espacio linfocascular

Figura 37. Incidencia de invasión del espacio linfocascular (n=327)

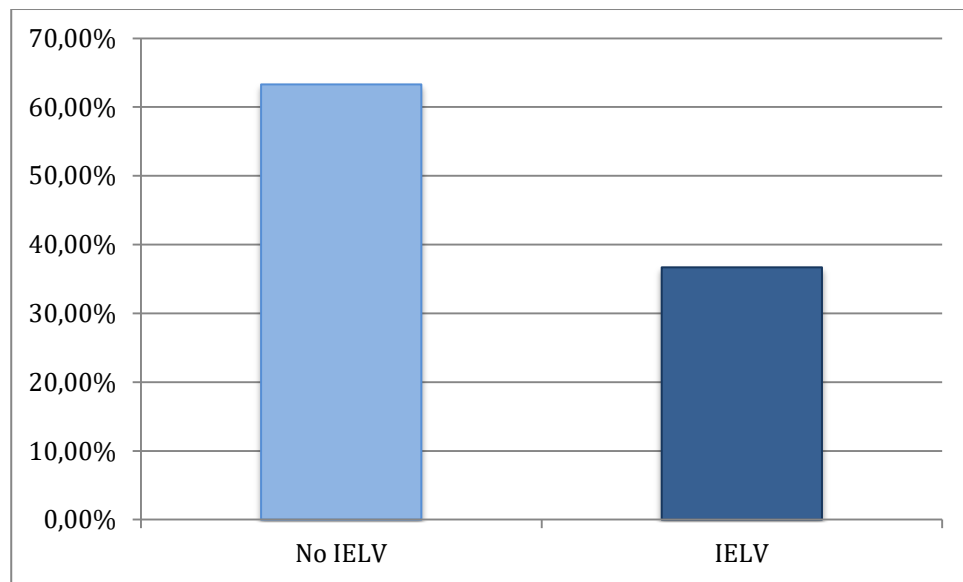


Figura 12 - Incidencia de invasión del espacio linfocascular (n=327)

Como se objetiva en la **Figura 12** el 36,7% (n=120) de las pacientes analizadas presentaron IELV (grupo de estudio) y el 63,3% (n=307) no presentaron este parámetro (grupo control).

A continuación se presenta el análisis comparativo de las características demográficas, las características tumorales primarias, la extensión de la enfermedad y el tratamiento administrado de grupos de estudio.

4.3.2. Características demográficas. Factores de riesgo

Tabla 48 - Análisis comparativo de las características demográficas y factores de riesgo

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Edad	207	64,6 (11,3) 66 (57 ; 75)	120	66,7 (9,8) 67 (60 ; 75)	0,092
Índice de masa corporal (Kg /m ²)	164	31,2 (7,3) 30,9 (26,0 ; 35,2)	84	31,0 (5,9) 31,0 (27,0 ; 33,3)	0,809
Obesidad (si/no)	164		84		0,600
	No	78 (47,6)		37 (44,1)	
	Si	86 (52,4)		47 (55,9)	
Exposición a estrógenos exógenos	180		107		0,682
	No	188 (99,5)		106 (99,1)	
	Si	1 (0,5)		1 (0,9)	
Historia previa de esterilidad	123		71		0,262 ^F
	No	120 (97,6)		67 (94,4)	
	Si	3 (2,4)		4 (5,6)	
Número de partos /cesáreas	200	2,0 (1,6) 2 (1 ; 3)	118	2,3 (1,5) 2 (2 ; 3)	0,125
Paridad	200		118		0,005
	Nulípara	42 (21,0)		21 (17,8)	
	Unípara	27 (13,5)		4 (3,4)	
	Múltipara	131 (65,5)		93 (78,8)	
Menopausia	207		120		0,103
	No	21 (10,1)		6 (5,0)	
	Si	186 (89,9)		114 (95,0)	
Edad menopausia	158	50,7 (4,1) 51 (49 ; 53)	100	51,1 (3,9) 51 (50 ; 53,5)	0,479
Menopausia tardía	158		100		0,057
	No	140 (88,6)		80 (80,0)	
	Si	18 (11,4)		20 (20,0)	

^F Test exacto de Fisher

Valores expresados mediante media (SD) y mediana (percentil 25, percentil 75) o en n (%).

Tabla 49 - Análisis comparativo de las características demográficas y factores de riesgo (continuación)

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Edad menarquia	115	12,7 (1,7) 13 (12 ; 14)	70	13,3 (1,7) 13 (12 ; 14)	0,041
Menarquia precoz	115		70		0,299 ^F
	No	111 (96,0)		70 (100,0)	
	Si	4 (3,5)		0 (0)	
Antecedente de diabetes mellitus	201		120		0,010
	No	180 (89,6)		95 (79,2)	
	Si	21 (10,4)		25 (20,8)	
Hipertensión arterial	202		120		0,250
	No	116 (57,4)		61 (50,8)	
	Si	86 (42,6)		59 (49,2)	
Antecedente de cáncer de mama	207		120		0,217
	No	189 (91,3)		114 (95,0)	
	Si	18 (8,7)		6 (5,0)	
Antecedente de toma de Tamoxifeno	207		120		0,114
	No	191 (92,3)		115 (96,6)	
	Si	16 (7,7)		5 (3,4)	

^F Test exacto de Fisher

Valores expresados mediante media (SD) y mediana (percentil 25, percentil 75) o en n (%)

La edad media al diagnóstico de las pacientes con tumores con IELV fue 66,7 años y en pacientes con tumores sin IELV de 64,6 años. La diferencia objetivada no alcanzó la significación estadística (p=0,092).

El IMC medio de las pacientes con tumores con IELV fue 31 kg/cm² y 31,2 kg/cm² en las pacientes con tumores sin IELV. La diferencia objetivada no fue estadísticamente significativa ($p=0,6$). Para el análisis comparativo de los grados de obesidad establecidos por la OMS [133] se agruparon las categorías de la variable obesidad en dos: 1. No obesidad (incluye peso inferior a lo normal, normopeso, exceso de peso); 2. Sí obesidad (incluye obesidad grado 1, obesidad grado 2, obesidad grado 3). El 55,9% ($n=47$) de las pacientes con tumores con IELV presentaron algún grado de obesidad frente al 54,4% ($n=86$) de las pacientes con tumores sin IELV. La diferencia objetivada no alcanzó la significación estadística ($p=0,6$).

El 17,8% ($n=21$) de las pacientes con tumores con IELV eran nulíparas frente al 21% ($n=42$) de las pacientes con tumores sin IELV. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p= 0,005$).

La edad media de presentación de la menarquia fue significativamente superior en el grupo de pacientes con tumores con IELV (13,3 vs 12,7 años, $p=0,041$). El 100% ($n=4$) de las pacientes con menarquia precoz no presentaron IELV ($p= 0,299$)

El 20% ($n=20$) de las pacientes con tumores con IELV presentaron una menopausia tardía frente al 11,4% ($n=18$) del grupo control, estando esta diferencia próxima a la significación estadística pero sin alcanzarla ($p=0,057$). No se objetivaron diferencias significativas en la edad media de presentación de la menopausia (51,1 vs 50,7 años, $p=0,479$), ni en la proporción de mujeres postmenopáusicas (95% vs 89,9%, $p=0,103$) entre ambos grupos de estudio

El 20,8% (n=25) de las pacientes con IELV tenían antecedente personal de Diabetes Mellitus frente al 10,4% (n=21) del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,01).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en los antecedentes de exposición a estrógenos exógenos (0,9% vs. 0,5%, p=0,682), esterilidad (5,6% vs. 2,4%, p=0,262), hipertensión arterial (49,2% vs 42,6%, p=0,250), cáncer de mama (5% vs. 8,7%, p=0,217) o tratamiento con Tamoxifeno (3,4% vs. 7,7%, p=0,114).

En la **Tabla 50** se presenta el análisis comparativo para los factores protectores para desarrollo de carcinoma de endometrio. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

Tabla 50 - Análisis comparativo de los factores protectores de carcinoma de endometrio

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Uso previo de anticonceptivos orales	106		64		0,651 ^F
No		102 (61,8)		63 (38,2)	
Si		4 (80,0)		1 (20,0)	
Uso actual de anticonceptivos orales	207		120		1,000 ^F
No		205 (63,3)		119 (36,7)	
Si		2 (66,7)		1 (33,3)	
Hábito tabáquico	203		119		0,402
No fumador		185 (63,8)		105 (36,2)	
Fumador/ Ex fumador		18 (56,2)		14 (43,8)	

^F Test exacto de Fisher
Valores expresados en n (%)

4.3.3. Características histológicas definitivas

- **Tipo histológico**

En la **Tabla 51** se muestra la distribución de los tipos histológicos estratificando por la presencia o ausencia de IELV.

Tabla 51 - Análisis descriptivo del tipo histológico definitivo en ambos grupos de estudio

Tipo histológico definitivo	Afectación espacio linfovascular	
	No n=207	Si n=120
Adenocarcinoma endometriode	179 (86,5)	79 (65,8)
Adenocarcinoma mucinoso	3 (1,4)	1 (0,8)
Adenocarcinoma seroso	17 (8,2)	29 (24,2)
Adenocarcinoma de células claras	7 (3,4)	9 (7,5)
Adenocarcinoma mixto	0 (0)	1 (0,8)
Carcinoma indiferenciado	1 (0,5)	1 (0,8)

Valores expresados en n(%)

El tipo histológico más frecuente en ambos grupos de estudio fue el adenocarcinoma endometriode, seguido del adenocarcinoma de tipo seroso y del adenocarcinoma de células claras.

Para el análisis comparativo entre el grupo de estudio y el grupo control se agruparon las categorías de esta variable en dos subgrupos basados en la clasificación propuesta por Bokhman [5]: 1. Carcinomas tipo 1 o endometrioides; 2. Carcinomas tipo 2 o no endometrioides (carcinomas serosos y células claras). Los adenocarcinomas mucinosos fueron incluidos en los carcinomas tipo 1. Los tipos adenocarcinoma mixto y carcinoma

indiferenciado fueron incluidos en los carcinomas tipo 2. Los resultados del análisis se presentan en la **Tabla 52** y la **Tabla 53**.

Tabla 52 - Análisis de la presencia de IELV según tipo histológico

Tipo histológico definitivo	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=207	Si n=120	
Carcinoma tipo 1	182 (69,5)	80 (30,5)	<0,001
Carcinoma tipo 2	25 (38,5)	40 (61,5)	

Valores expresados en n (%)

Tabla 53 - Asociación entre el tipo histológico y la IELV

Tipo histológico definitivo	Afectación del espacio linfovascular		p-valor*
	Odds Ratio	95% IC	
Carcinoma tipo 2	3,5	1,6-6,19	<0,001

*Regresión logística

Los carcinomas tipo 2 presentaron de forma significativa mayor incidencia de IELV que los carcinomas tipo 1 (61,5% vs 30,5%, $p < 0,001$) (**Tabla 52**). Se cuantificó el grado de asociación entre ambos parámetros mediante una regresión logística. Los carcinomas tipo 2 presentaron 3,5 (95% IC 1,96-6,19) veces más riesgo de IELV los carcinomas tipo 1 ($p < 0,001$) (**Tabla 53**).

- **Grado histológico**

En la **Tabla 54** y en la **Tabla 55** se muestra el análisis comparativo de la incidencia de la IELV según el grado tumoral definitivo. Se estudió la influencia del grado histológico en la presencia de IELV en el total de la muestra (1) y exclusivamente en la población catalogada como tumores tipo 1 (excluyendo los carcinomas tipo 2 o no endometrioides del análisis) (2).

Tabla 54 - Análisis comparativo la presencia de IELV según el grado histológico

Variable	Afectación espacio linfvascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Grado histológico definitivo (1)	207		120		< 0,001
G1		83 (83,8)		16 (16,2)	
G2		76 (68,5)		35 (31,5)	
G3		48 (41,0)		69 (59,0)	
Grado histológico definitivo (2)*	182		80		< 0,001
G1		83 (83,8)		16 (16,2)	
G2		76 (68,5)		35 (31,5)	
G3		23 (44,2)		29 (55,8)	

Tabla 55 - Asociación entre la IELV y el grado histológico

Tipo histológico	Afectación del espacio linfvascular		p-valor*
	Odds Ratio	95% IC	
G2	2,4	1,22-4,6	0,011
G3	7,4	3,89-14,27	<0,001

*Regresión logística

La incidencia de IELV aumentó de manera significativa conforme mayor fue el grado histológico ($p < 0,001$). Los resultados obtenidos tras la exclusión de los tumores tipo 2 fueron equivalentes (**Tabla 54**). Se cuantificó la asociación entre ambos parámetros mediante una regresión logística (**Tabla 55**). Los tumores moderadamente diferenciados (G2) presentaron de manera significativa 2,4 (95% IC 1,22-4,6; $p = 0,011$) veces más riesgo de IELV que los tumores bien diferenciados (G1) y los tumores pobremente diferenciados (G3) presentaron de manera significativa 7,5 (IC 95% 3,89-14,27; $p < 0,001$) veces más riesgo de IELV que los tumores bien diferenciados (G1).

- **Infiltración miometrial**

En la **Tabla 56** se presenta la distribución de la profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio en ambos grupos de estudio.

Tabla 56 - Análisis descriptivo de la infiltración tumoral en el miometrio en ambos grupos de estudio

Infiltración miometrial definitiva	Afectación espacio linfovascular	
	No n=207	Si n=120
No infiltra	37 (17,9)	1 (0,8)
Infiltra $\leq 50\%$	111 (53,6)	39 (32,5)
Infiltra $> 50\%$	52 (25,1)	63 (52,5)
Llega/sobrepasa serosa	7 (3,4)	17 (12,2)

Valores expresados en n (%)

El 97,2% (n=119) de las pacientes con IELV presentaron algún grado de invasión miometrial, siendo mayor del 50% del grosor miometrial total en el 52,5% (n=63).

En la **Tabla 57** y en la **Tabla 58** se presentan los resultados del análisis comparativo de la incidencia de IELV según la profundidad de invasión miometrial entre ambos grupos de estudio. Se analizó la influencia de la profundidad de la invasión miometrial en la presencia de IELV en el total de la muestra (1) y excluyendo del análisis los tumores que alcanzaban la serosa uterina (2).

Tabla 57 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la profundidad de invasión miometrial

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Infiltración miometrial (1)	207		120		<0,001
No infiltra		37 (97,4)		1 (2,6)	
Infiltra <50%		111 (74,0)		39 (26,0)	
Infiltra ≥50%/Llega-sobrepasa serosa		59 (42,5)		80 (57,5)	
Infiltración miometrial (2) *	200		103		<0,001
No infiltra		37 (97,4)		1 (2,6)	
Infiltra <50%		111 (74,0)		39 (26,0)	
Infiltra ≥50%		52 (45,2)		63 (54,8)	

Valores expresados en n (%).

*Se excluyen las pacientes con afectación de la serosa uterina

Tabla 58 - Asociación entre la IELV y la profundidad invasión miometrial

Infiltración miometrial definitiva	Afectación espacio linfovascular		p-valor*
	Odds Ratio	95% IC	
Infiltra <50	13	1,7-97,9	0,013
Infiltra ≥50%	50,2	6,7-376,2	<0,001

*Regresión logística

La incidencia de la IELV aumentó de forma estadísticamente significativa conforme mayor fue la profundidad de la invasión tumoral en el miometrio ($p < 0,001$). Los resultados fueron equivalentes tras excluir los tumores con afectación de la serosa uterina de los análisis (**Tabla 57**). Se cuantificó la asociación entre ambos parámetros mediante una regresión logística (**Tabla 58**). Los tumores con infiltración miometrial profunda presentaron de forma significativa 50, 2 (IC95%, 6,7-376,2; $p < 0,001$) veces más riesgo de IELV que los tumores limitados a endometrio. Los tumores con infiltración miometrial superficial presentaron de forma significativa 13 (IC 95% 1,7-97,9; $p = 0,013$) veces más riesgo de IELV que los tumores limitados a endometrio

En la **Tabla 59**, se presenta el análisis comparativo estratificado por el tipo histológico. Para simplificar el análisis y en base a la clasificación FIGO 2009, las categorías de la variable profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio han sido agrupadas en: 1. Tumores con infiltración miometrial menor del 50% y 2. Tumores con infiltración miometrial igual o mayor al 50%.

Tabla 59 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la profundidad de invasión miometrial estratificado por tipo histológico

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Infiltración miometrial (tumores tipo 2)	25		40		0,01
Infiltra <50%		17 (53,1)		15 (46,9)	
Infiltra ≥50%		8 (24,2)		25 (75,8)	
Infiltración miometrial (tumores tipo 1)	182		80		<0,001
Infiltra <50%		131 (84,0)		25 (16,0)	
Infiltra ≥50%		51(48,1)		55 (51,9)	

Valores expresados en n (%)

Tras estratificar por tipo histológico, la correlación entre la profundidad de la invasión tumoral en el miometrio y la presencia de IELV continuó siendo estadísticamente significativa tanto para los carcinomas tipo 1 ($p < 0,001$) como para los carcinomas tipo 2 ($p = 0,01$).

Se cuantificó la asociación entre la profundidad de invasión miometrial y la presencia de IELV mediante una regresión logística. Se muestran los resultados estratificados por tipo histológico. El análisis de los carcinomas tipo 1 se ajustó el valor de la odds ratio mediante regresión logística multivariante por las variables grado tumoral y afectación del tercio inferior del útero. (**Tabla 60**)

Tabla 60 - Asociación entre la IELV y la profundidad de invasión miometrial, estratificado por tipo histológico

Variable	Afectación espacio linfovascular		p-valor*
	Odds Ratio	95% IC	
Infiltra $\geq 50\%$ (tumores tipo 2)	1,90	1,23-10,1	0,019
Infiltra $\geq 50\%$ (tumores tipo 1) _{crudo}	5,65	3,18-10	<0,001
Infiltra $\geq 50\%$ (tumores tipo 1) _{ajustado}	4,32	2,28-8,19	<0,001

*Regresión logística

*Ajustado por grado histológico (G3) y localización (afectación tercio inferior del útero)

Los tumores tipo 2 con infiltración miometrial profunda presentaron de forma significativa, entre 1,2 y 10 veces más riesgo de IELV que aquellos con infiltración miometrial superficial o limitados al endometrio ($p = 0,019$).

Los tumores tipo 1 con infiltración miometrial profunda presentaron de forma significativa, entre 2,3 y 8,2 veces más riesgo de IELV que aquellos con infiltración

miometrial superficial o limitados al endometrio ($p < 0,001$). Esta asociación fue independiente del grado histológico y la localización del tumor.

- **Afectación del tercio inferior del útero**

En la **Tabla 61** se presenta el análisis comparativo de la incidencia de IELV según afectación del tercio inferior del útero por parte del tumor entre ambos grupos de estudio. Se realizó el estudio en el total de las pacientes y estratificando según el tipo histológico.

Tabla 61 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la afectación del tercio inferior del útero global y estratificando por tipo histológico

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Afectación del tercio inferior del útero (global)	202		118		<0,001
No		172(72,6)		65 (27,4)	
Si		30 (36,1)		53 (63,9)	
Afectación del tercio inferior del útero (carcinomas tipo 2)	24		40		1,02
No		17 (45,9)		20 (54,1)	
Si		7 (25,9)		20 (74,1)	
Afectación del tercio inferior del útero (carcinomas tipo 1)	178		78		<0,001
No		155(77,5)		45 (22,5)	
Si		23 (41,1)		33 (58,9)	

Valores expresados en n (%)

En el análisis del total de la muestra, se objetivó que los tumores que afectaron al tercio inferior del útero presentaron con mayor frecuencia IELV (63,9% vs. 27,4%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En el análisis estratificado por tipo histológico, la significación estadística solo se mantuvo para los tumores catalogados como

tipo 1. De manera que, el 58,9% (n=33) de los tumores tipo 1 que afectaron al tercio inferior del útero presentaron IELV frente al 22,5% (n=45) de los tumores que no afectaron a esta localización, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Se cuantificó la asociación entre la afectación del tercio inferior del útero y la presencia de IELV en los tumores tipo 1 mediante un análisis de regresión logística. Se ajustó el valor de esta asociación mediante una regresión logística multivariante por las variables grado tumoral y profundidad de la invasión miometrial. Se muestran los resultados en la **Tabla 62**.

Tabla 62 - Asociación entre la afectación del tercio inferior del útero y la presencia de IELV en los tumores tipo 1

Tipo histológico	Afectación del espacio linfovascular		p-valor
	Odds Ratio	95% IC	
Afectación del tercio inferior del útero <i>crudo</i>	4,9	2,63-9,25	<0,001
Afectación del tercio inferior del útero <i>ajustado*</i>	5,21	2,62-10,37	<0,001

Regresión logística

*Valor ajustado por Grado histológico 3, en Invasión miometrial profunda

Los tumores endometrioides que afectaron al tercio inferior del útero presentaron de forma significativa, entre 2,6 y 10,4 veces más riesgo de IELV que aquellos que no afectaron a esta localización ($p<0,001$). Esta asociación fue independiente del grado histológico y de la profundidad de la invasión miometrial.

• **Tamaño tumoral**

Para el análisis de la asociación entre el tamaño tumoral medio y la presencia de IELV se decidió tratar la variable tamaño tumoral como cualitativa dicotómica, generándose dos grupos basados en los criterios de Mariani y cols. [41]: 1. Tumores con tamaño menor a 20 mm; 2. Tumores con tamaño igual o mayor de 20 mm. Se muestra el análisis comparativo en el total de la muestra y estratificando por tipo histológico en la **Tabla 63**.

Tabla 63 - Análisis comparativo de la presencia de la IELV según el tamaño tumoral en el global de la muestra y estratificado por tipo histológico

Variable	Afectación del espacio linfocelular				p-valor
	n	No	n	Sí	
Tamaño tumoral (global)	137		03		0,001
Tamaño tumoral <20 mm		50 (79,4)		13 (20,6)	
Tamaño tumoral ≥20 mm		87 (55,4)		70 (44,6)	
Tamaño tumoral (carcinomas tipo 2)	18		30		1^F
Tamaño tumoral <20 mm		3 (42,9)		4 (57,1)	
Tamaño tumoral ≥20 mm		15 (36,6)		26 (63,4)	
Tamaño tumoral (carcinomas tipo 1)	119		53		0,005
Tamaño tumoral <20 mm		47 (83,9)		9 (16,1)	
Tamaño tumoral ≥20 mm		72 (62,1)		44 (37,9)	

^fTest exacto de Fisher
Valores expresados en n (%)

Los tumores con tamaño mayor o igual a 20 mm presentaron de forma significativa mayor incidencia de IELV que los tumores con tamaños tumorales menores (44,6% vs. 20,6%, p=0,004).

En el análisis estratificado por tipo histológico, la significación estadística se mantuvo sólo para los tumores tipo 1, de manera que sólo los tumores tipo 1 con tamaño mayor o igual a 20 mm presentaron de forma significativa mayor incidencia de IELV que los tumores con tamaños tumorales menores (37,9% vs. 16,1%, $p=0,005$).

Se cuantificó la asociación entre el tamaño tumoral y la presencia de la IELV para los tumores tipo 1 mediante un análisis de regresión logística. El valor de esta asociación fue ajustado por el grado histológico y la profundidad de la invasión miometrial. Se presentan los resultados en la **Tabla 64**.

Tabla 64 - Asociación entre el tamaño tumoral y la IELV en los carcinomas tipo 1

Variable	Afectación del espacio linfovascular		p-valor*
	Odds Ratio	95% IC	
Tamaño tumoral ≥ 20 mm _{crudo}	3,19	1,42-7,1	0,005
Tamaño tumoral ≥ 20 mm _{ajustado*}	2,62	1,14-6,01	0,02

Regresión logística

*Valor ajustado por grado histológico G3 e invasión miometrial profunda

Los tumores tipo 1 con tamaño mayor o igual a 20 mm presentaron de forma significativa entre 1,14 y 6 veces más riesgo de IELV que los tumores tipo 1 con tamaños menores ($p=0,02$). Esta asociación fue independiente del grado histológico y la profundidad de la invasión miometrial

- **Invasión del estroma cervical**

En la **Tabla 65** y **Tabla 66** se muestra el análisis comparativo de la incidencia de la IELV según la presencia de invasión del estroma cervical, incluyendo el total de las pacientes de la muestra y estratificado por tipo histológico.

Tabla 65 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según afectación del estroma cervical en el global de la muestra y estratificado por tipo histológico

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Afectación del estroma cervical (global)	203		116		<0,001
No		192 (69,1)		83 (30,9)	
Sí		11 (26,8)		30 (73,2)	
Afectación del estroma cervical (carcinomas tipo 2)	24		39		0,03^F
No		23 (46,9)		26 (53,1)	
Si		2 (13,3)		13 (86,7)	
Afectación del estroma cervical (carcinomas tipo 1)	179		77		<0,001
No		170 (73,9)		60 (26,1)	
Si		9 (34,6)		17 (65,4)	

Valores expresados en n (%)

^F Test exacto de Fisher

Tabla 66 - Asociación entre la IELV y la afectación en el estroma cervical

Variable	Afectación del espacio linfovascular		p-valor
	Odds Ratio	95% IC	
Afectación del estroma cervical	6,1	2,94-12,55	<0,001

Regresión logística

Los tumores con afectación del estroma cervical presentaron, de forma significativa, mayor incidencia de IELV que los tumores sin afectación del estroma cervical (73,2% vs 30,9%, $p < 0,001$). Esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa tras estratificar por tipo histológico. Se cuantificó el grado de asociación entre ambos parámetros mediante una regresión logística (**Tabla 66**), de manera que los tumores con afectación del estroma cervical presentaron, de forma significativa, entre 2,94 y 12,55 veces más riesgo de IELV que aquellos sin afectación del estroma cervical ($p < 0,001$).

4.3.4. Afectación ganglionar y el estadio tumoral

• Análisis de la asociación entre la IELV con la afectación ganglionar

En el análisis de la asociación entre la IELV y la afectación ganglionar han sido incluidas exclusivamente las pacientes en las que se realizó linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica.

En la **Tabla 67** se expone el análisis comparativo de los hallazgos anatomopatológicos de las linfadenectomías realizadas entre ambos grupos de estudio.

Tabla 67 - Análisis comparativo de los resultados de la linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica entre los tumores con IELV y los tumores sin IELV

Variable	Afectación espacio linfovascular				p-valor
	n	No	n	Si	
Nº ganglios pélvicos extirpados	109	9,5 (5,9) 9 (5 ; 12)	92	10,2 (6,8) 9 (5 ; 13)	0,623 ^U
Linfadenectomía pélvica	109		92		< 0,001
Negativa		103 (94,5)		64 (69,6)	
Positiva		6 (5,5)		28 (30,4)	
Nº ganglios pélvicos positivos por paciente	6	2,8 (0,7) 3 (1 ; 4)	28	3,1 (2,7) 2 (1 ; 4,5)	0,851 ^U
Nº ganglios paraaórticos extirpados	34	8,2 (7,7) 6 (2 ; 12)	33	7,6 (6,0) 5,5 (3 ; 11)	0,958 ^U
Linfadenectomía paraaórtica	34		33		0,003
Negativa		31 (91,2)		20 (60,6)	
Positiva		3 (8,8)		13 (39,4)	
Nº ganglios paraaórticos positivos por paciente	3	3,7 (3,8) 2 (1 ; 8)	13	3,6 (3,4) 2 (1 ; 4)	0,945 ^U
Linfadenectomía pélvica y paraaórtica positiva	33		33		0,001
No		32 (96,9)		22 (66,7)	
Si		1 (3,1)		11 (33,3)	

U Test U-Mann Whitney. Valores expresados en n (%)

Las pacientes con tumores con IELV presentaron de forma significativa mayor frecuencia de afectación ganglionar pélvica que el grupo control (30,4% vs 5,5% p<0,001). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en el número medio de ganglios pélvicos extirpados por procedimiento (10,2 vs 5,9, p=0,623) ni en el número medio de ganglios pélvicos positivos por paciente (2,8 vs. 3,1 p=0,851).

Las pacientes con tumores con IELV presentaron de forma significativa mayor frecuencia de afectación ganglionar paraaórtica que el grupo control (39,4% vs 8,8% $p<0,001$). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en el número medio de ganglios paraaórticos extirpados por procedimiento (8,2 vs 7,6, $p=0,958$) ni en el número medio de ganglios paraaórticos positivos por paciente (3,6 vs. 3,7 $p=0,851$).

De las pacientes con afectación ganglionar paraaórtica aislada (sin afectación ganglionar pélvica) (n=4), el 50% (n=2) presentaron IELV y el 50% (n=2) no presentaron IELV.

En la **Tabla 68** se presenta el análisis de la afectación ganglionar según la IELV estratificado por los grupos de riesgo de la clasificación SEGO 2010 (Tabla 26. Capítulo introducción). Para esta clasificación se han tenido en cuenta exclusivamente las características tumorales primarias, la profundidad de la invasión miometrial y la invasión del estroma cervical, independientemente de la extensión extrauterina. De manera que se ha considerado: 1. Bajo riesgo: tumores tipo 1 con infiltración miometrial menor del 50% y grado histológico 1-2; 2. Moderado riesgo: tumores tipo 1 con invasión miometrial menor del 50% y grado histológico 3, o tumores tipo 1 con grado histológico 1-2 con invasión miometrial profunda y/o afectación del estroma cervical; 3. Alto riesgo: tumores tipo 1 con grado histológico 3 e infiltración miometrial profunda y/o afectación del estroma cervical; y cualquier tumor tipo 2.

Tabla 68 - Análisis de la afectación ganglionar según la IELV estratificado por grupos de riesgo SEGO 2010

Variable	IELV				p-valor
	n	No	n	Si	
Bajo riesgo (n=86)	44		40		0,01^F
Ganglios negativos		43 (97,7)		30 (75)	
Ganglios positivos		1 (2,3)		10 (25,0)	
Moderado riesgo (n=67)	37		30		0,001^F
Ganglios negativos		35 (94,5)		19 (63,3)	
Ganglios positivos		2 (5,4)		11 (36,7)	
Alto riesgo (n=48)	26		24		0,013^F
Ganglios negativos		25 (96,2)		15 (62,5)	
Ganglios positivos		1 (3,8)		9 (37,5)	

Valores expresados en n (%)

^F Test exacto de Fisher

En el análisis estratificado, los tumores con IELV presentaron, de forma significativa, mayor incidencia de afectación ganglionar pélvica que los tumores sin IELV en todos los grupos de riesgo. De manera que, los tumores de bajo riesgo con IELV presentaron una tasa de afectación ganglionar del 25% frente al 2,3% del grupo control ($p=0,01$), los tumores de moderado riesgo del 36,7% frente al 5,4% ($p=0,001$) y los tumores de alto riesgo del 37,5% frente al 3,8% ($p=0,013$).

Con el objetivo de analizar y cuantificar la asociación entre la IELV y afectación ganglionar pélvica, se realizó un modelo de regresión logística univariante entre ambos factores. Además, se realizaron análisis de regresión logística univariantes equivalentes para los principales factores predictivos de afectación ganglionar descritos en la literatura. El modelo de regresión univariante para la asociación entre la IELV y la afectación

ganglionar se ajustó por aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante. Se presentan los resultados de ambos análisis en la **Tabla 69**.

Tabla 69 - Análisis de la relación de los principales factores histopatológicos y la afectación ganglionar pélvica. Regresión logística

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	Odds Ratio (95% IC)	p	Odds ratio (95% IC)	p
Presencia de IELV	7,5 (2,9 ; 19,1)	< 0,001	4,4 (1,6 ; 12,1)	0,004
Tipo histológico no endometriode	4,2 (2,0 ; 9,2)	< 0,001	4,3 (1,3 ; 14,4)	0,017
Grado histológico 3	2,8 (1,3 ; 6,2)	0,009	0,9 (0,2 ; 3,2)	0,911
Tamaño tumoral >20 mm	7,1 (0,9 ; 55,0)	0,062	-	-
Infiltración miometrial >50%	4,0 (1,6 ; 9,7)	0,002	3,1 (1,1 ; 8,9)	0,032
Invasión del estroma cervical	4,3 (1,9 ; 10,0)	0,001	1,92 (0,7 ; 5,1)	0,186

Los modelos de regresión univariantes reportaron odds ratio significativos para las variables IELV ($p < 0,001$), tipo histológico no endometriode ($p < 0,01$), grado tumoral pobremente diferenciado (G3) ($p = 0,009$), infiltración miometrial profunda ($p = 0,002$) e invasión del estroma cervical ($p = 0,001$).

En el análisis ajustado para el valor de la IELV en la presencia de metástasis ganglionares se obtuvo que los tumores con IELV presentaron, de forma significativa, entre 1,8 y 13 veces más riesgo de afectación ganglionar pélvica que aquellos sin IELV ($p = 0,004$). Esta asociación fue independiente del tipo histológico, el grado histológico, la infiltración miometrial profunda y la presencia de invasión del estroma cervical.

- **Estadio tumoral definitivo**

En la **Tabla 70** se presenta la distribución por estadio tumoral (FIGO 2009) de ambos grupos de estudio.

Tabla 70 - Análisis descriptivo del estadio tumoral (FIGO 2009) en ambos grupos de estudio

Estadio tumoral postquirúrgico (FIGO 2009)	Afectación espacio linfovascular	
	No n=207	Si n=120
Estadio Ia	140 (67,6)	31 (25,8)
Estadio Ib	43 (20,8)	33 (27,5)
Estadio II	6 (2,9)	11 (9,2)
Estadio III	16 (7,7)	41 (34,2)
Estadio IV	2 (1,0)	4 (3,3)

Valores expresados en n (%)

Para el análisis comparativo de ambos grupos de estudio se decidió agrupar las categorías de la variable estadio tumoral definitivo en: 1. Tumores confinados a cuerpo uterino (estadio Ia y estadio Ib); 2. Tumores con extensión fuera del cuerpo uterino o avanzados (estadio II, estadio III, estadio IV). Se muestran los resultados del análisis en la **Tabla 71**.

Tabla 71 - Análisis comparativo de la distribución por estadio tumoral definitivo (FIGO 2009) según IELV

Estadio tumoral postquirúrgico (FIGO 2009)	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=207	Si n=120	
Estadio I	183 (84,4)	64 (53,3)	<0,001
Estadio (II-III-IV)	24 (11,6)	56 (46,7)	

Valores expresados en n (%)

El 46,7% (n=56) de los tumores con IELV se presentó con un estadio avanzado (II-IV) al diagnóstico frente al 11,6% (n=24) de los tumores sin IELV. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 72 - Asociación entre IELV y el estadio tumoral definitivo

Variable	Afectación del espacio linfovascular		p-valor
	Odds Ratio	95% IC	
Estadio (II-III-IV)	6,67	3,82-11,63	<0,001

Regresión logística

Se cuantificó esta asociación mediante un análisis de regresión logística (**Tabla 72**). Los tumores con IELV presentaron de forma significativa entre 3,82 y 11,63 veces más riesgo de enfermedad extendida al diagnóstico que aquellos sin IELV ($p < 0,001$)

4.3.5. Análisis del tratamiento quirúrgico

- **Vía de abordaje**

En la **Tabla 73** se presenta el tipo de abordaje quirúrgico realizado en ambos grupos de estudio. Se excluyen del análisis tres pacientes en las que no se especificó el tipo de abordaje quirúrgico realizado. En el 73,9% (n=88) de las pacientes con tumores con IELV se realizó un abordaje quirúrgico inicial laparoscópico y en el 26,1% (n=31) un abordaje laparotómico.

Tabla 73 - Análisis descriptivo de la vía de abordaje quirúrgico en ambos grupos de estudio

Tipo de abordaje quirúrgico	Afectación espacio linfovascular	
	No n= 205	Si n= 119
Laparotómico	41 (20,0)	31 (26,1)
Laparoscópico	108 (52,7)	55 (46,2)
Laparoscópico con reconversión	8 (3,9)	3 (2,5)
Vaginal	4 (1,9)	0 (0)
Vaginal asistida por laparoscopia	44 (21,5)	30 (25,2)

Valores expresados en n (%)

Con el objetivo de analizar la influencia del empleo de movilizador uterino en la incidencia de IELV, se realizó un análisis comparativo agrupando las categorías de la variable tipo de abordaje quirúrgico en: 1. Abordaje con empleo de movilizador uterino (incluye abordaje laparoscópico, abordaje laparoscópico con reconversión a laparotomía y vía vaginal asistida por laparoscopia); 2. Abordaje sin empleo de movilizador uterino (incluye abordaje laparotómico y vía vaginal). Los resultados se muestran en la **Tabla 74**.

Tabla 74 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la utilización de movilizador uterino

Empleo de movilizador uterino	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=205	Si n=119	
Sí	160 (64,5)	88 (35,5)	0,612
No	45 (59,2)	31 (40,8)	

Valores expresados en n (%)

La incidencia de IELV en el grupo de pacientes en las que se empleó movilizador uterino fue 35,5% (n=88) y en pacientes en las que no se empleo movilizador uterino de 40,8% (n=31). La diferencia objetivada no alcanzó la significación estadística (p=0,612).

- **Extensión de la cirugía**

En la **Tabla 75** se muestra el análisis comparativo de los procedimientos quirúrgicos realizados en ambos grupos de estudio.

Tabla 75 - Análisis comparativo de la extensión de la cirugía según IELV

Variable	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=207	Si n=120	
Realización de lavado peritoneal			0,705
No	18 (8,7)	9 (7,5)	
Si	189 (91,3)	111 (92,5)	
Linfadenectomía pélvica			<0,001
No realizada	98 (47,3)	28 (23,3)	
Realizada	109 (52,7)	92 (76,7)	
Linfadenectomía paraaórtica			0,017
No realizada	173 (83,6)	87 (72,5)	
Realizada	34 (16,4)	33 (27,5)	
Tipo de cirugía de estadificación			< 0,001
Completa	33 (15,9)	33 (27,5)	
Linfadenectomía pélvica	76 (36,7)	59 (49,2)	
Incompleta válida	79 (38,2)	13 (10,8)	
No (por estadio final IaG3 o >Ia)	19 (9,2)	15 (12,5)	

Valores expresados en n (%)

Se realizó linfadenectomía pélvica en el 76,7% (n=92) de las pacientes con tumores con IELV y en el 52,7 % (n=109) de las pacientes del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). Se realizó linfadenectomía paraaórtica en el 27,5% (n=33) de las pacientes con tumores con IELV y en el 16,4% (n=34) de las pacientes del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,017$).

En base a la definición de cirugía de estadificación completa expuesta en el apartado de material y métodos, en el grupo de pacientes con tumores con IELV se realizó cirugía de estadificación quirúrgica completa en el 27,5% (n=33) frente al 15,9% (n=33) de las pacientes del grupo control, linfadenectomía pélvica reglada sin linfadenectomía paraaórtica concomitante en el 49,2% (n=59) frente al 36,7% (n=76), cirugía incompleta válida en el 10,8% (n=13) frente al 38,2% (n=79) y no cirugía de estadificación el 12,5% (n=15) frente al 9,2% (n=19). Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

4.3.6. Análisis del tratamiento adyuvante

En la **Tabla 76** se presenta el tipo de tratamiento adyuvante administrado en ambos grupos de estudio. En el 51,6% (n=62) de los casos con IELV se administró alguna modalidad de tratamiento con radioterapia (radioterapia pélvica externa y/o braquiterapia), en el 29,2% (n=35) radioterapia con quimioterapia secuencial y en el 5,9% (n=7) quimioterapia aislada. No se administró tratamiento adyuvante en el 12,5% (n=15) de los casos de IELV.

Tabla 76 -Análisis descriptivo del tratamiento adyuvante administrado en ambos grupos de estudio

Tipo de tratamiento adyuvante	Afectación espacio linfovascular	
	No n= 207	Si n=120
Ninguno	107 (51,7)	15 (12,5)
Radioterapia	81 (39,1)	62 (51,6)
Quimioterapia	1 (0,5)	7 (5,9)
Quimioradioterapia	16 (7,7)	35 (29,2)
Hormonoterapia	2 (1,0)	1 (0,8)

Valores expresados en n (%)

Para el análisis comparativo se agruparon las categorías de la variable tratamiento adyuvante en: 1. No administrado tratamiento adyuvante ; 2. Administrado algún tipo de tratamiento adyuvante. Se muestran los resultados en la **Tabla 77**.

Tabla 77 - Análisis comparativo de la administración de tratamiento adyuvante en ambos grupos de estudio

Tratamiento adyuvante	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=207	Si n=120	
No	107 (51,7)	15 (12,5)	<0,001
Sí	100 (48,3)	105 (87,5)	

Valores expresados en n (%)

El 87,5% (n=105) de las pacientes con tumores con IELV recibieron alguna modalidad de tratamiento adyuvante frente al 48,3% (n=100) de las pacientes con tumores sin IELV. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

4.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA RECIDIVA TUMORAL

Al final del periodo de seguimiento, el 6,4% (n= 21) de las pacientes fueron consideradas como perdidas por interrumpir el protocolo de seguimiento (4,0% no tenían tumor en la última visita registrada; 2,4% sí tenían tumor). En el análisis descriptivo de la recidiva tumoral fueron excluidas aquellas pacientes catalogadas en la variable estado actual como “perdidas sin tumor” (n=13), incluyéndose un tamaño muestral de 314 pacientes.

El número total de recidivas durante el periodo de seguimiento fue 75 (23,9%).

4.4.4 Análisis de la localización anatómica de la recidiva tumoral

La localización anatómica de las recidivas tumorales se muestra en la **Tabla 78**.

Tabla 78 - Localización anatómica de la recidiva tumoral

Localización de la recidiva tumoral (n=75)	n (%)
Vaginal	12 (16)
Pélvica	7(9,3)
Peritoneal	17 (22,7)
Paraaórtica	8 (10,7)
A distancia	24 (32)
Paraaórtica y a distancia	1 (1,3)
Pélvica y a distancia	1(1,3)
Pélvica y paraaórtica	2 (2,7)
Vaginal y peritoneal	1(1,3)
Vaginal, peritoneal y paraaórtica	2 (2,7)

La localización más frecuente de la recidiva tumoral fue a distancia (32%), seguido de nivel peritoneal (22,7%) y cúpula vaginal (16%). En el 9,3% (n=7) de los casos, las recidivas tuvieron lugar de forma simultánea en varias localizaciones.

Con el objetivo de simplificar los análisis posteriores, se estableció una clasificación agrupada de la localización anatómica de la recidiva tumoral, definiéndose las siguientes categorías:

- Recidiva local: aquella que tuvo lugar a nivel pélvico y/o vaginal.
- Recidiva a distancia: toda aquella localizada a nivel peritoneal, retroperitoneal y/o fuera de la cavidad abdominal, independientemente de que se acompañase o no de una recidiva local.

En base a esta clasificación, tal y como se muestra en la **Figura 13**, e l 25% (n=19) de las recidivas fueron locales y el 75% (n=56) a distancia. La tasa de recidiva local fue del 6,1% y la tasa de recidiva a distancia del 17,8%.

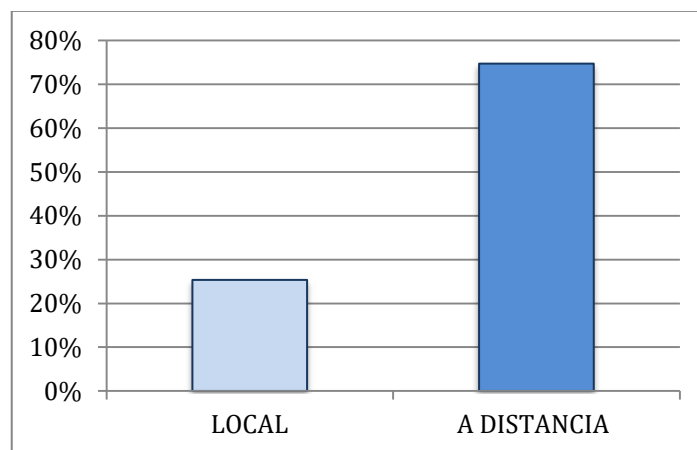


Figura 13 - Localización anatómica agrupada de la recidiva tumoral (n=75)

4.4.5 Análisis de la distribución temporal de la recidiva tumoral

La distribución del diagnóstico de la recidiva tumoral a lo largo del tiempo de seguimiento se muestra en la **Tabla 79**.

Tabla 79 - Distribución temporal del diagnóstico de la recidiva tumoral

Año de seguimiento	Recidiva global		Recidiva local		Recidiva a distancia	
	n (%)	% Acumulado	n (%)	%Acumulado	n (%)	%Acumulado
1 año	20 (26,7)	26,7	7 (36,8)	36,8	13 (23,2)	23,2
2 años	26 (34,7)	61,4	8 (42,1)	78,9	18 (32,1)	55,3
3 años	13 (17,3)	78,7	1 (5,3)	84,2	12 (21,4)	76,7
4 años	7 (9,3)	88	2 (10,5)	94,7	5 (8,9)	85,6
5 años	4 (5,3)	93,3	-	-	4 (7,2)	92,8
>5 años	5 (6,7)	100	1 (5,3)	100	4 (7,2)	100
Total	75 (100)		19 (100)		56 (100)	

El 26,7% (n=20) de las recidivas se produjeron en el primer año de seguimiento, el 78,7% (n=59) en los tres primeros años y el 93,3% (n=70) a lo largo de los 5 años de seguimiento. El 36,8% (n=7) de las recidivas locales y el 23,2% (n=13) de las recidivas a distancia ocurrieron en el primer año de seguimiento, el 84,2% (n=16) y el 76,7% (n=43) en los tres primeros años y el 94,7% (n=18) y el 92,8%(n=52) en los cuatro primeros años.

4.4.6 Análisis del tratamiento de la recidiva

En la **Tabla 80** se expone el análisis descriptivo del tratamiento administrado para los casos de recidiva tumoral. Se administró tratamiento con fin curativo en el 85,3% (n=64) de las recidivas. En el 33,3% (n=25) se administró quimioterapia, el 17,3% (n=13) con radioterapia y el 5,3% (n=4) cirugía.

Tabla 80 - Análisis del tratamiento de la recidiva tumoral

Tratamiento de la recidiva (n=75)	n (%)
Paliativo	11 (14,7)
Quirúrgico	4 (5,3)
Radioterapia	13 (17,3)
Quimioterapia	25 (33,3)
Hormonoterapia	4 (5,3)
Múltiple	18 (24,0)
Quimioterapia y Radioterapia	10 (13,3)
Cirugía y Quimioterapia	1 (1,3)
Cirugía y Quimiorradioterapia	1 (1,3)
Cirugía y Quimioterapia y Hormonoterapia	1 (1,3)
Quimioterapia y hormonoterapia	1 (1,3)
Radioterapia y Quimioterapia y Hormonoterapia	4 (5,3)

4.4.7 Análisis descriptivo de la evolución de las pacientes con recidiva

El tiempo medio de seguimiento de las pacientes con recidiva fue 26,6 meses (mediana 15,2 meses). Se excluyen del análisis 7 pacientes (9,3%) con recidiva que no completaron el periodo de seguimiento.

Tabla 81 - Evolución de las pacientes con recidiva tumoral

Estado actual de las pacientes con recidiva (n=68)	n (%)
Vivo sin tumor	12 (17,6)
Vivo con tumor	14 (20,6)
Fallecida sin tumor	6 (8,9)
Fallecida con tumor	36 (52,9)

Al final del periodo de seguimiento, el 52,9% (n=36) de las pacientes habían fallecido a causa de la enfermedad, el 20,6% (14) persistían con progresión de la enfermedad, y el 26,5 % (18) habían superado la recidiva.

4.4.5. Análisis descriptivo del patrón de recidiva en pacientes con invasión del espacio linfovascular

El análisis comparativo del porcentaje de recidiva entre ambos grupos de estudio se presenta en la **Tabla 82**.

Tabla 82 - Análisis comparativo del porcentaje de recidiva según la IELV

Recidiva (n=314)	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No	Si	
No	160 (80,4)	79 (68,7)	0,02
Si	39 (19,6)	36 (31,3)	

Valores expresados en n (%)

Al finalizar el periodo de seguimiento, el 31,3% (n=36) de las pacientes con tumores con IELV frente al 19,6% (n=39) de las pacientes con tumores sin IELV habían presentado recidiva de la enfermedad. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa (p=0,02).

En la **Tabla 83** se muestra el análisis descriptivo de la localización anatómica de la recidiva tumoral en pacientes con tumores con IELV. La localización más frecuente de la recidiva tumoral en pacientes con IELV fue a distancia (41,7%), seguido de nivel peritoneal (25%) y paraaórtica. En el 11,2% (4) de los casos, las recidivas tuvieron lugar de forma simultánea en varias localizaciones.

Tabla 83 - Localización de la recidivas tumoral en pacientes con IELV

Localización de la recidiva tumoral (n=36)	n (%)
Vaginal	2 (5,5)
Pélvica	2 (5,5)
Peritoneal	9 (25)
Paraaórtica	4 (11,1)
A distancia	15 (41,7)
Paraaórtica y a distancia	1(2,8)
Pélvica y paraaórtica	1(2,8)
Vaginal y peritoneal	1(2,8)
Vaginal, peritoneal y paraaórtica	1 (2,8)

En la **Tabla 84** se muestra el análisis comparativo de la localización anatómica de la recidiva entre el grupo de estudio (IELV positiva) y el grupo control (IELV negativa). Para simplificar el análisis se estableció la clasificación, ya comentada, en recidiva local y recidiva a distancia.

Tabla 84 - Análisis de la localización de recidiva tumoral según la IELV

Localización de la recidiva (n=75)	Afectación espacio linfovascular		p-valor
	No n=39	Si n=36	
Local	15 (38,5)	4 (11,1)	0,007
A distancia	24 (61,5)	32 (88,9)	

Valores expresados en n (%)

Los recidivas que tuvieron lugar en pacientes con tumores con IELV se localizaron con mayor frecuencia a distancia que aquellas que tuvieron lugar en las pacientes con tumores sin IELV (88,9% vs. 61,5%, p=0,007).

En la **Tabla 85** se muestra la distribución temporal de las recidivas en pacientes con tumores con IELV.

Tabla 85 - Distribución temporal de las recidivas en pacientes con IELV

Año de seguimiento	Recidiva	
	%	% Acumulado
1 año	12 (33,3)	33,3
2 años	8 (22,2)	55,5
3 años	7 (19,4)	74,9
4 años	4 (11,1)	86,0
5 años	2 (5,7)	91,7
>5 años	3 (8,3)	100
Total	36 (100)	

El 33,3% (n=12) de las recidivas en pacientes con tumores con IELV se produjeron en el primer año de seguimiento, el 74,9% (n=27) en los tres primeros años y el 91,7% (n=33) a lo largo de los 5 primeros años de seguimiento.

4.5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA

- **Tiempo de seguimiento**

La mediana de seguimiento hasta recidiva fue 37,6 meses.

La mediana de seguimiento de las censuras fue 50,7 meses.

- **Función de Supervivencia Libre de Recidiva**

En la **Figura 14** se muestra la función de supervivencia libre de recidiva estimada por el método de Kaplan Meier.

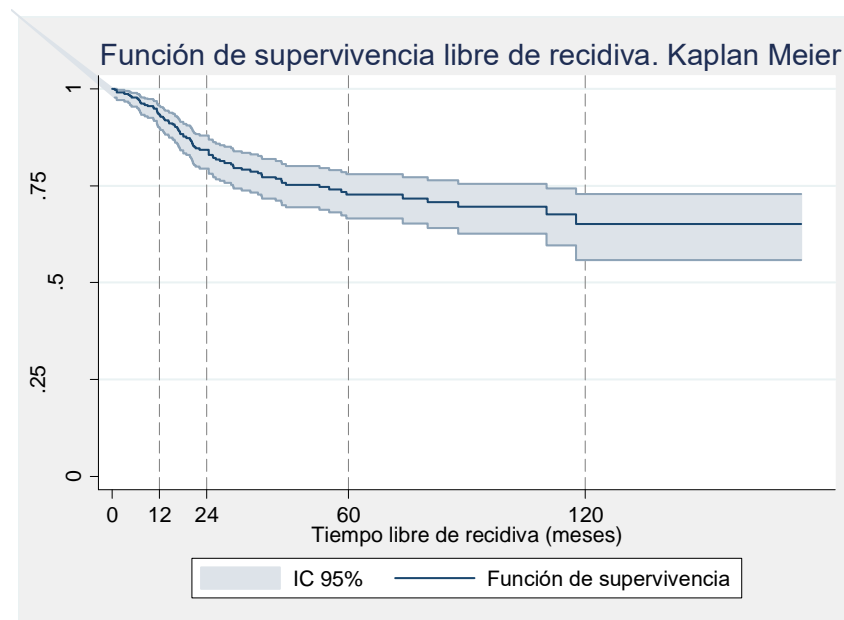


Figura 14 - Función de Supervivencia Libre de Recidiva

- **Estimación de la Supervivencia Libre de Recidiva**

En la **Tabla 86** se muestra la estimación de la supervivencia libre de recidiva (SLR) en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses.

Tabla 86 - Estimación de la supervivencia libre de recidiva a los tiempos 12,24, 60 y 120 meses

Meses	SLR
12	89,3%
24	81.1%
60	65,0%
120	56,4%

SLR: Supervivencia libre de recidiva

4.5.1. Análisis de los factores asociados a la Supervivencia Libre de Recidiva.

Regresión de Cox univariante

Se plantearon modelos de regresión de Cox univariante para el tiempo libre de recidiva de los principales factores descritos en la literatura como pronósticos del carcinoma de endometrio [23].

El objetivo de este análisis fue establecer el valor de la IELV como factor de riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio y los posibles factores de confusión asociados. Se presentan los resultados obtenidos en la

Tabla 87 y **Tabla 88**.

Tabla 87 - Modelos de regresión Cox univariante para el tiempo de recidiva de la IELV

Variable	Recidiva	
	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Presencia de IELV	1,65 (1,30; 2,60)	0,031

El modelo planteado para la afectación del espacio linfovascular en el tiempo libre de recidiva, reportó un Hazard Ratio (HR) estadísticamente significativo para la recidiva cuando existió IELV (HR=1,65; p=0,031), de manera que, las pacientes con tumores con IELV presentaron de forma significativa entre 1,30 y 2,60 veces más riesgo de recidiva tumoral durante el tiempo de seguimiento que aquellas con tumores sin IELV (p=0,031). El análisis detallado de su influencia en las curvas de supervivencia libre de recidiva y su papel como factor de riesgo independiente se desarrollan de forma detallada en el apartado 4.5.2 de este capítulo.

Tabla 88 - Modelos de Regresión Cox univariante para el tiempo de recidiva

Variable	Recidiva	
	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor*
Edad	1,03 (1,01 ; 1,05)	0,007
Tipo histológico no endometriode	2,94 (1,84 ; 4,73)	< 0,001
Grado histológico		
Grado 2	1,09 (0,56 ; 2,12)	0,805
Grado 3	2,28 (1,28 ; 4,08)	0,005
Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio		
Infiltra < 50%	1,65 (0,64 ; 4,28)	0,298
Infiltra ≥ 50%	2,52 (1,99 ; 6,37)	0,04
Afectación del tercio inferior útero	2,35 (1,47 ; 3,76)	0,010
Invasión del estroma cervical	3,06 (1,80 ; 5,22)	< 0,001
Tamaño tumoral (≥ 20 mm.)	3,61 (1,63 ; 7,98)	0,002
Afectación ganglionar*	2,09 (1,10; 3,9)	0,023
Estadio tumoral (estadios II-IV)	2,36 (1,48 ; 3,76)	< 0,001
No cirugía de estadificación	1,71 (1,03 ; 3,24)	0,02
Tratamiento adyuvante	2,10 (1,22 ; 3,61)	0,007

*Incluye en el análisis exclusivamente pacientes con linfadenectomía pélvica realizada

Así mismo, los modelos de regresión de Cox univariantes reportaron Hazard Ratio estadísticamente significativos para la recidiva para todos los demás factores estudiados: mayor edad al diagnóstico ($p=0,007$), tipo histológico no endometriode ($p<0,001$), grado histológico 3 ($p=0,005$), presencia de invasión miometrial profunda ($p=0,04$), afectación del tercio inferior del útero ($p=0,01$), invasión del estroma cervical ($p<0,001$), tamaño tumoral igual o mayor de 20 mm ($p=0,002$), presencia de metástasis ganglionares ($p=0,023$), estadio tumoral avanzado (II-IV) ($p<0,001$), cuando no se realizó cirugía de estadificación completa o válida ($p=0,02$) y aquellas pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante ($p=0,007$).

De forma complementaria al desarrollo de esta tesis, se realizaron las curvas de SLR estratificada para cada uno de los factores que resultaron significativos en el análisis anterior. Se muestran, junto con el análisis detallado de los modelos de regresión de Cox univariantes realizados en el anexo 1.

4.5.2. Análisis de la invasión del espacio linfovascular como factor de riesgo independiente en la supervivencia libre de recidiva. Análisis multivariante

• **Tiempo de seguimiento**

- La mediana de seguimiento hasta la recidiva fue de 34,0 meses en el grupo de pacientes con tumores con IELV y de 38,5 meses en el grupo control.
- La mediana de seguimiento de las censuras fue de 58,3 meses en el grupo de pacientes con tumores con IELV y de 48,0 meses en el grupo control.

• **Función de Supervivencia Libre de Recidiva según IELV. Test de Log-Rank**

Se presentan los datos del análisis de supervivencia libre de enfermedad, estratificando por la presencia de IELV. Se empleó el test de Log-Rank para la comparación de ambas curvas de supervivencia (**Figura 15**).

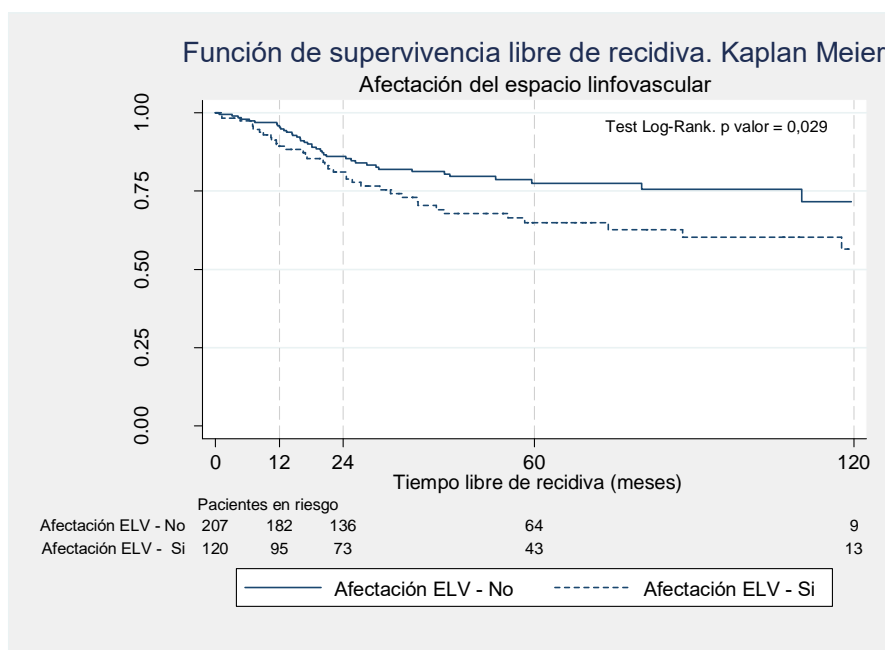


Figura 15 - Función de supervivencia libre de recidiva según IELV . Test Log-Rank

- **Estimación de la Supervivencia Libre de Recidiva según IELV**

En la **Tabla 89** se muestra la estimación de la supervivencia libre de recidiva en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses para el grupo de estudio (pacientes con IELV) y el grupo control (pacientes sin IELV)

Tabla 89 - Estimación de la supervivencia libre de recidiva en los tiempos 12,14,60 y 120 meses según IELV

Función de supervivencia libre de recidiva		
Tiempo (Meses)	LVSI	
	No	Si
12	95,9%	89,3%
24	86,1%	81,1%
60	77,5%	65,0%
120	71,6%	56,4%

La supervivencia libre de recidiva estimada en el grupo de pacientes con IELV fue menor que en el grupo control para todos los tiempos de seguimiento. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas (p= 0,029)

- **Análisis de los factores de confusión**

En la **Tabla 90** se presenta el análisis del porcentaje de cambio que se produjo en la estimación del coeficiente del Hazard Ratio de la afectación linfovascular al incluir de forma univariante cada uno de los potenciales factores de confusión que resultaron significativos en el análisis univariante para los tiempos de supervivencia libre de enfermedad, presentados en los apartado 4.5.1 de este capítulo (**Tabla 88**).

Tabla 90 - Cambio en la estimación del coeficiente Hazard Ratio (HR) de la IELV con los potenciales factores de confusión para la recidiva tumoral

Variable	% de cambio del coeficiente HR
Edad	12,5 %
Tipo histológico no endometriode	40,7 %
Grado histológico definitivo	47,8 %
Infiltración miometrial profunda	36,6 %
Afectación del tercio inferior del útero	33,4 %
Invasión del estroma cervical	36,4 %
Tamaño tumoral (≥ 20 mm)	68,3 %
Afectación ganglionar	17% *
Estadio tumoral definitivo (estadios II-IV)	50,4 %
No cirugía de estadificación completa	4,2 %
Tratamiento adyuvante	45,0 %

*Para las pacientes en las que se realizó linfadenectomía pélvica

Los factores que mayor porcentaje de cambio produjeron el HR para la IELV en la recidiva tumoral fueron: tamaño tumoral mayor o igual a 20 mm (porcentaje de cambio del 68,3%), el estadio tumoral avanzado (porcentaje de cambio 50,4%), el grado histológico pobremente diferenciado (porcentaje de cambio del 47,8%), la administración de tratamiento adyuvante (porcentaje de cambio del 45,0%), el tipo histológico no endometriode (40,7%) y la infiltración miometrial profunda (porcentaje de cambio 36,6%).

- **Regresión de Cox multivariante**

Se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariante con los factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariante. A pesar de tener otras variables confusoras significativas en el análisis univariante y, debido a que el número de eventos no permitió incluir más variables de ajuste, se decidió incorporar en el modelo aquellas variables que produjeron un porcentaje de cambio mayor en el Hazard Ratio de la afectación del espacio linfovascular (**Tabla 90**).

El modelo final de afectación del espacio linfovascular para la recidiva tumoral fue ajustado por las variables: 1. Tipo histológico definitivo; 2. Afectación del tercio inferior del útero, 3. Infiltración miometrial profunda; 4. Grado histológico definitivo y 5. Estadio tumoral definitivo

El tamaño tumoral no fue incluido en el análisis multivariante ya que este dato estaba ausente en más de un tercio de las observaciones. La afectación del estroma cervical se consideró dentro de la variable estadio tumoral. Se muestran los resultados del análisis en la **Tabla 91**.

Tabla 91 - Regresión de multivariante para la recidiva según IELV

Variable	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor*
Afectación LVSI ajustado**	1,05 (0,62 ; 1,77)	0,856

*Regresión de Cox

** Ajustado por afectación del tercio inferior del útero, infiltración miometrial, grado histológico definitivo, tipo histológico definitivo, estadio tumoral definitivo

El Hazard Ratio para la afectación del espacio linfovascular reportado por el modelo ajustado para recidiva perdió la significación estadística (HR = 1,05; p =0,856).

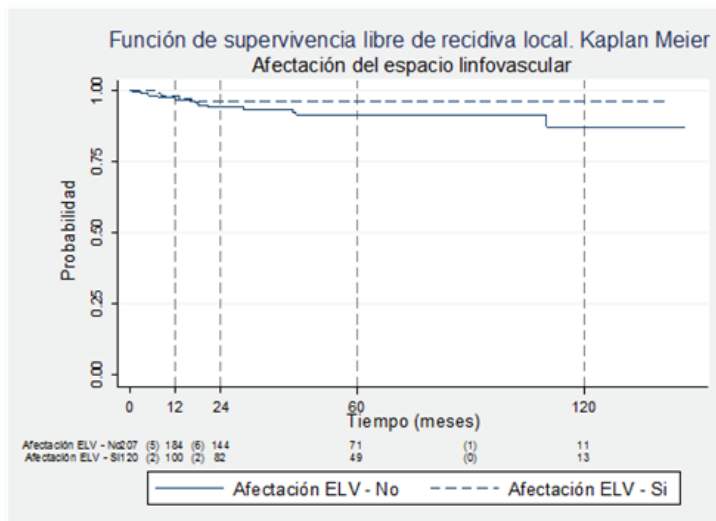
De manera que, **la presencia de IELV no se comportó como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad en la serie de pacientes analizada**, tras ser ajustado por la afectación del tercio inferior del útero, la infiltración miometrial profunda, el grado histológico pobremente diferenciado, el tipo histológico no endometriode y el estadio tumoral definitivo.

En los siguientes apartados se presenta un análisis similar pero estableciendo el evento adverso como recidiva local (análisis de la supervivencia libre de recidiva local) o recidiva a distancia (análisis de la supervivencia libre de recidiva a distancia), en base a la definición de ambas ya comentada en el apartado 4.4 de este capítulo

4.5.3. Análisis de la influencia de la invasión del espacio linfovascular en la supervivencia libre de recidiva local

Se presentan las funciones de supervivencia y la estimación de la tasa de supervivencia libre de recidiva local para los tiempos 12,24, 60 y 120 meses en la **Figura 16**. El análisis comparativo de ambas curvas de supervivencia se realizó mediante el test de Log –Rank.

Figura 16 - Función de supervivencia libre de recidiva local según IELV. Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva local en los tiempos 12,24,60 y 120 meses según IELV



Tiempo (Meses)	LVSÍ	
	No	Si
12	97,5%	98,2%
24	94,1%	96,1%
60	91,7%	96,1%
120	87,3%	96,1%

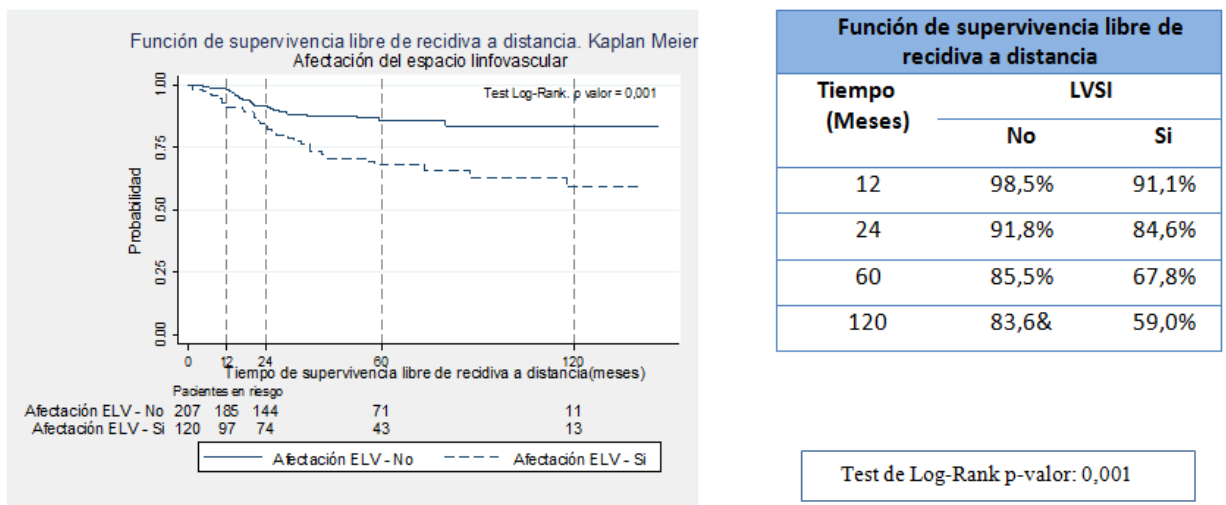
Test de Log-Rank p-valor: ns

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de supervivencia libre de enfermedad local entre el grupo control y el grupo con IELV.

4.5.4. Análisis de la influencia de la invasión del espacio linfoscular en la supervivencia libre de recidiva a distancia

Se presentan las funciones de supervivencia y la estimación de los tiempos de supervivencia libre de recidiva a distancia para los tiempos 12,24, 60 y 120 meses en la **Figura 17**. El análisis comparativo de ambas curvas de supervivencia se realizó mediante el test de Log –Rank.

Figura 17 - Función de supervivencia libre de recidiva a distancia según IELV. Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva a distancia en los tiempos 12,24,60 y 120meses según IELV



La supervivencia libre de recidiva a distancia estimada en el grupo con IELV fue menor que en el grupo control para todos los tiempos de seguimiento. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas (p=0,001).

Se planteó un modelo de regresión de Cox univariante de la afectación del espacio linfovascular para el tiempo libre de recidiva a distancia. A continuación, se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariante similar al realizado para el análisis de la afectación del espacio linfovascular en la supervivencia libre de recidiva total. El modelo final de afectación del espacio linfovascular para la recidiva tumoral a distancia fue ajustado por las variables tipo histológico definitivo, afectación del tercio inferior del útero, infiltración miometrial profunda, grado histológico y estadio tumoral definitivo. Se muestran los resultados del análisis en **Tabla 92**.

Tabla 92 - Regresión de Cox univariante y multivariante para la recidiva a distancia según IELV

Variable	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor*
Afectación LVSI crudo	2,46 (1,45; 4,18)	0,001
Afectación LVSI ajustado**	1,44 (0,79; 2,64)	0,236

*Regresión de Cox

** Ajustado por afectación del tercio inferior del útero, infiltración miometrial, grado histológico definitivo, tipo histológico definitivo, estadio tumoral definitivo.

El modelo univariante reporta un Hazard Ratio estadísticamente significativo para la IELV en la Supervivencia libre de enfermedad a distancia ($p=0,001$). Sin embargo, el Hazard Ratio para la afectación del espacio linfovascular reportado por el modelo ajustado para recidiva a distancia perdió la significación estadística ($HR = 1,44$; $p = 0,236$). De manera que, **la presencia de IELV no se comportó como factor de riesgo independiente para la supervivencia libre de enfermedad a distancia en la serie de pacientes analizada.**

4.6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

- **Tiempo de seguimiento**

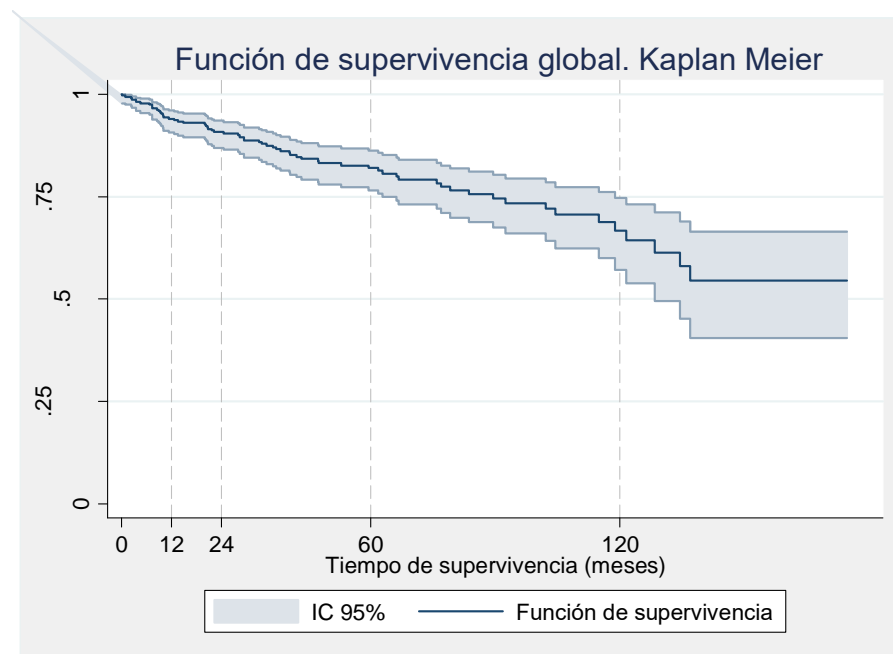
La mediana de seguimiento hasta exitus fue de 47,5 meses.

La mediana de seguimiento de las censuras fue de 52,9 meses.

- **Función de Supervivencia Global**

En la **Figura 18** se muestra la función de supervivencia global estimada por el método de Kaplan Meier.

Figura 18 - Función de supervivencia global



- **Estimación de la Supervivencia Global**

En la **Tabla 93** se muestra la estimación de la supervivencia global en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses.

Tabla 93 - Estimación de la supervivencia global a los tiempos 12,24, 60 y 120 meses

Meses	SG
12	93,9%
24	90,7%
60	81,8%
120	66,2%

SG: Supervivencia global

4.6.1. Análisis de los factores asociados a la supervivencia global . Regresión de Cox univariante

De forma análoga al procedimiento realizado para el análisis de la SLR, se plantearon modelos de regresión de Cox univariante para el tiempo de supervivencia global de los principales factores descritos en la literatura como pronósticos del carcinoma de endometrio [23].

El objetivo de este análisis fue establecer el valor de la IELV como factor de riesgo de menor supervivencia global en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio y los posibles factores de confusión asociados. Se presentan los resultados obtenidos en la **Tabla 94** y **Tabla 95**.

Tabla 94 - Modelo de regresión Cox univariante para el tiempo de supervivencia global

Variable	Recidiva	
	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Presencia de IELV	1,71 (1,05; 2,78)	0,032

El modelo de regresión de Cox univariante de la afectación del espacio linfovascular para el tiempo de supervivencia global reportó un Hazard Ratio (HR) estadísticamente significativo cuando existió IELV (HR = 1,71 (1,05; 2,78); p = 0,032). De manera que las pacientes con tumores con IELV presentaron de forma significativa entre 1,05 y 2,78 veces más riesgo de muerte durante el tiempo de seguimiento que aquellas con tumores sin IELV (p=0,032). El análisis detallado de su influencia en las curvas de supervivencia global y su papel como factor de riesgo independiente se desarrollan de forma detallada en el apartado 4.7 de este capítulo.

Tabla 95 - Modelos de regresión Cox univariante para el tiempo de supervivencia global

Variable	Mortalidad	
	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor**
Edad	1,04 (1,01; 1,06)	0,002
Tipo histológico no endometriode	2,46 (1,48; 4,10)	0,001
Grado histológico		
Grado 2	1,26 (0,63; 2,51)	0,515
Grado 3	2,00 (1,06; 3,75)	0,031
Profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio		
Infiltra < 50%	1,58 (0,54; 4,62)	0,399
Infiltra > 50%	2,92 (1,04; 8,16)	0,041
Afectación del tercio inferior útero	2,49 (1,52; 4,10)	<0,001
Invasión del estroma cervical	3,29 (1,88 ; 5,75)	< 0,001
Tamaño tumoral (≥ 20 mm.)	20,5 (2,82; 148,55)	0,003
Afectación ganglionar	2,09 (1,07; 4,06)	0,030
Estadio tumoral (estadios II-IV)	2,99 (1,83; 4,91)	< 0,001
No cirugía de estadificación	1,99 (1,06; 3,72)	0,032
Tratamiento adyuvante	1,94 (1,09; 3,45)	0,025

*Incluye en el análisis exclusivamente pacientes con linfadenectomía pélvica realizada

Así mismo, los modelos de regresión de Cox univariantes reportaron Hazard Ratio (HR) estadísticamente significativos para el tiempo de supervivencia global para todos los demás factores estudiados: mayor edad al diagnóstico ($p=0,002$), tipo histológico no endometriode ($p=0,001$), grado histológico 3 ($p=0,031$), presencia de invasión miometrial profunda ($0,041$), afectación del tercio inferior del útero ($p<0,001$), invasión del estroma cervical ($p<0,001$), tamaño tumoral igual o mayor de 20 mm ($p=0,03$), presencia de metástasis ganglionares ($p=0,003$), estadio tumoral avanzado (II-IV) ($p<0,001$), cuando no se realizó cirugía de estadificación completa o válida ($p=0,032$) y aquellas pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante ($p=0,025$).

De forma complementaria al desarrollo de esta tesis, se realizaron las curvas de SG estratificada para cada uno de los factores que resultaron significativos en el análisis anterior. En el anexo II se presentan de forma detallada tanto las funciones de supervivencia global como el análisis de los modelos de regresión de Cox univariantes realizados.

4.6.2. Análisis de la invasión del espacio linfovascular como factor de riesgo independiente en la supervivencia global. Análisis multivariante

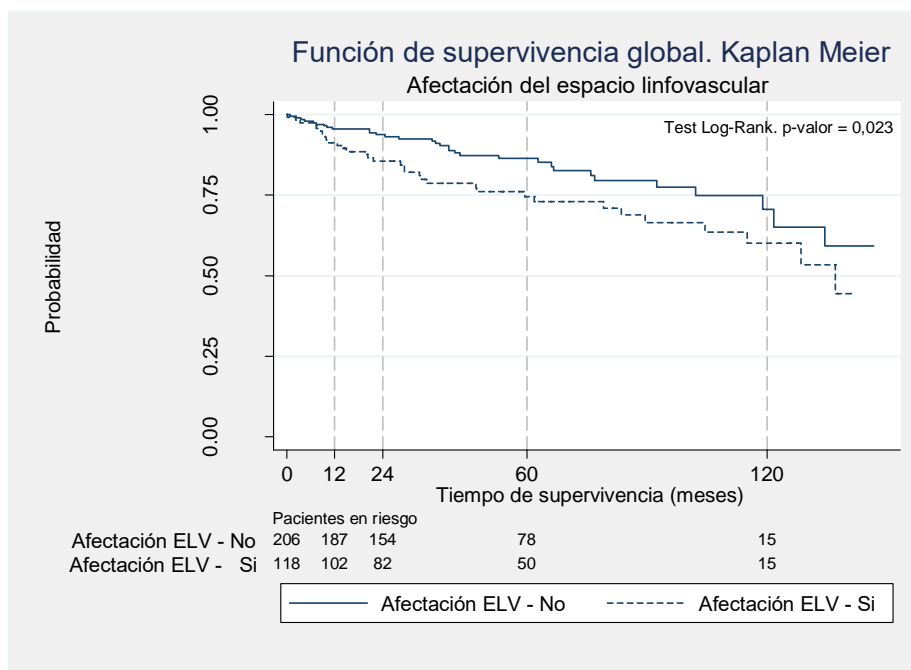
• **Tiempo de seguimiento**

- La mediana de seguimiento hasta exitus fue de 47,4 meses en el grupo de pacientes con tumores con IELV y de 48,0 meses en el grupo control.
- La mediana de seguimiento de las censuras fue de 59,6 meses en el grupo de pacientes con tumores con IELV y de 51,1 meses en el grupo control.

• **Función de Supervivencia Global según la IELV. Test de Log-Rank**

Se presentan los datos del análisis de supervivencia global estratificado según la presencia de IELV. Se empleó el test de Log-Rank para la comparación de ambas curvas de supervivencia. Se muestran los resultados en la **Figura 19**.

Figura 19 - Función de supervivencia global según IELV . Test Log-Rank



- **Estimación de la Supervivencia Libre de Recidiva según IELV**

En la **Tabla 96** se muestra la estimación de la supervivencia global en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses para el grupo de estudio (pacientes con IELV) y el grupo control (pacientes sin IELV)

Tabla 96 - Estimación de la supervivencia global en los tiempos 12,14,60 y 120 meses según IELV

Función de supervivencia libre de recidiva		
Tiempo (Meses)	LVSI	
	No	Si
12	95,5%	91,3%
24	93,8%	85,6%
60	86,4%	74,6%
120	70,6%	60,0%

La supervivencia global estimada en el grupo de pacientes con IELV fue menor que en el grupo control para todos los tiempos de seguimiento. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas ($p= 0,023$)

- **Análisis de los factores de confusión**

En la **Tabla 97** se presenta el porcentaje de cambio que se produjo en la estimación del coeficiente del Hazard Ratio de la afectación linfovascular al incluir de forma univariante cada uno de los potenciales factores de confusión que resultaron significativos en el análisis univariante para los tiempos de supervivencia global , presentados en el apartado 4.6.1 de este capítulo (**Tabla 95**)

Tabla 97 - Porcentaje de cambio en la estimación del coeficiente Hazard Ratio (HR) de la IELV con los potenciales confusores para la mortalidad

Variable	% cambio del coeficiente HR
Edad	7,5 %
Tipo histológico no endometriode	31,2 %
Grado histológico definitivo	30,9 %
Infiltración miometrial	40,3 %
Afectación del tercio inf. útero	39,7 %
Afectación del estroma cervical	45,5 %
Tamaño tumoral (≥ 20 mm)	16,6%
Afectación ganglionar*	29,2%
Estadio tumoral definitivo (estadios II-IV)	65,4 %
No cirugía de estadificación completa	1,4 %
Tratamiento adyuvante	33,7 %

*Para las pacientes en las que se realizó linfadenectomía pélvica

Los factores que mayor porcentaje de cambio produjeron el HR para la IELV en la supervivencia global fueron: estadio tumoral avanzado (porcentaje de cambio 65,4%), la afectación del estroma cervical (porcentaje de cambio del 45,5%), la infiltración miometrial profunda (porcentaje de cambio 40,3%), la afectación del tercio inferior del útero (porcentaje de cambio del 39,7%), el tipo histológico no endometriode (31,2%), la administración de tratamiento adyuvante (porcentaje de cambio del 33,7%) y la afectación ganglionar (porcentaje de cambio del 29,2%).

- **Regresión de Cox multivariante**

Se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariante con aquellos que factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariante. A pesar de tener otras variables confusoras significativas en el análisis univariante y, debido a que el número de eventos no permitió incluir más variables de ajuste, se decidió incorporar en el modelo aquellas variables que produjeron un porcentaje de cambio mayor en el Hazard Ratio de la afectación del espacio linfovascular.

El modelo final de afectación del espacio linfovascular para la supervivencia global fue ajustado por las variables: 1. Tipo histológico definitivo; 2. Afectación del tercio inferior del útero, 3. Infiltración miometrial profunda; 4. Grado histológico definitivo y 5. Estadio tumoral definitivo

La afectación del estroma cervical se consideró dentro de la variable estadio tumoral. La afectación ganglionar no fue incluida en el modelo por no disponer de este dato en aproximadamente un tercio de las observaciones. Se muestran los resultados del análisis en la **Tabla 98**.

Tabla 98 - Regresión de multivariante para la mortalidad según IELV

Variable	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor*
Afectación LVSI ajustado**	1,02 (0,59; 1,77)	0,940

*Regresión de Cox

** Ajustado por afectación del tercio inferior del útero, infiltración miometrial, grado histológico definitivo, tipo histológico definitivo, estadio tumoral definitivo

El Hazard Ratio para la afectación del espacio linfovascular reportado por el modelo ajustado para mortalidad perdió la significación estadística (HR = 1,02; p =0,940). De manera que, **la presencia de IELV no se comportó como factor de riesgo independiente para la supervivencia global en la serie de pacientes analizada**, tras ser ajustado por la afectación del tercio inferior del útero, la infiltración miometrial profunda, el grado histológico pobremente diferenciado, el tipo histológico no endometriode y el estadio tumoral definitivo.

4.7. INFLUENCIA DE LA INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN PACIENTES CONSIDERADAS DE BAJO RIESGO

A continuación se presenta el análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global estratificado por el estado del espacio linfovascular en el subgrupo de pacientes considerado de bajo riesgo según la clasificación de la SEGO publicada en el año 2010 (**Tabla 26**) [10].

Se incluyeron en el análisis un total de **124 pacientes** (37,9% del total) cuyos tumores cumplieron en el estudio definitivo los tres criterios siguientes:

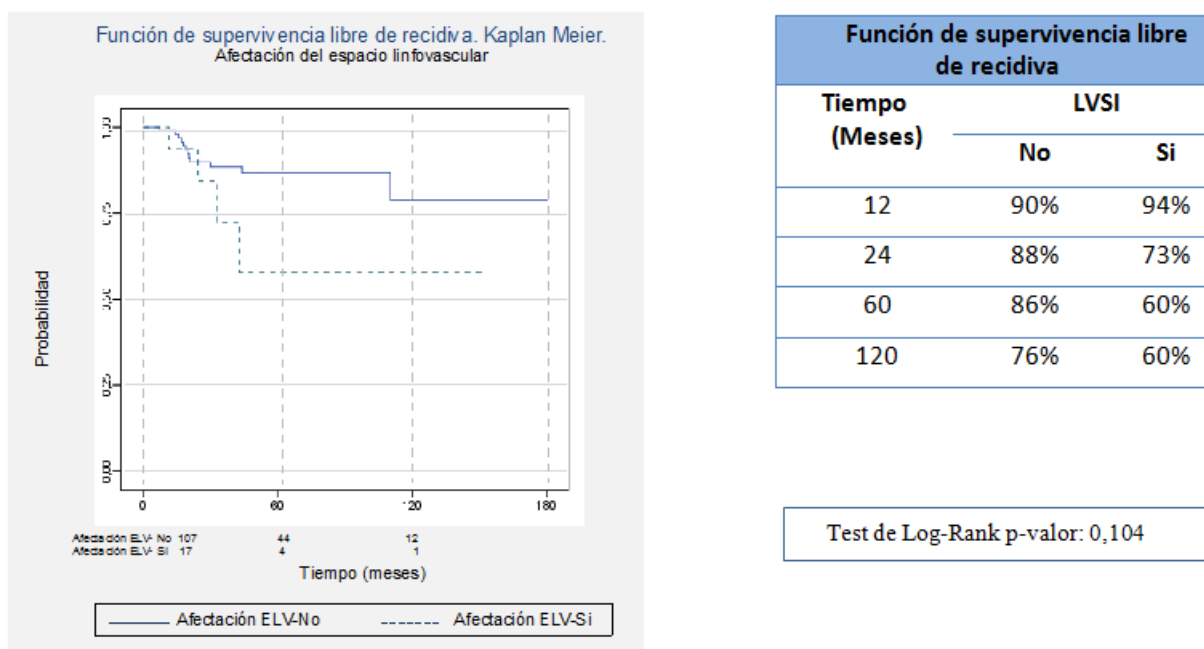
- Tumores de estirpe endometriode o tipo 1
- Grado tumoral definitivo G1-G2
- Estadio tumoral IA (clasificación FIGO 2009)

De ellas, 107 (86,3%) presentaron tumores sin IELV y 17 (13,7%) tumores con IELV.

Se presentan la función de supervivencia libre de recidiva y supervivencia global estratificado por presencia de IELV en el grupo de pacientes consideradas de bajo riesgo. El análisis comparativo fue realizado mediante el test de Log-Rank. Se presentan la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global estimada en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses según la IELV

4.7.1. Análisis de la Supervivencia libre de enfermedad según la invasión del espacio linfovascular

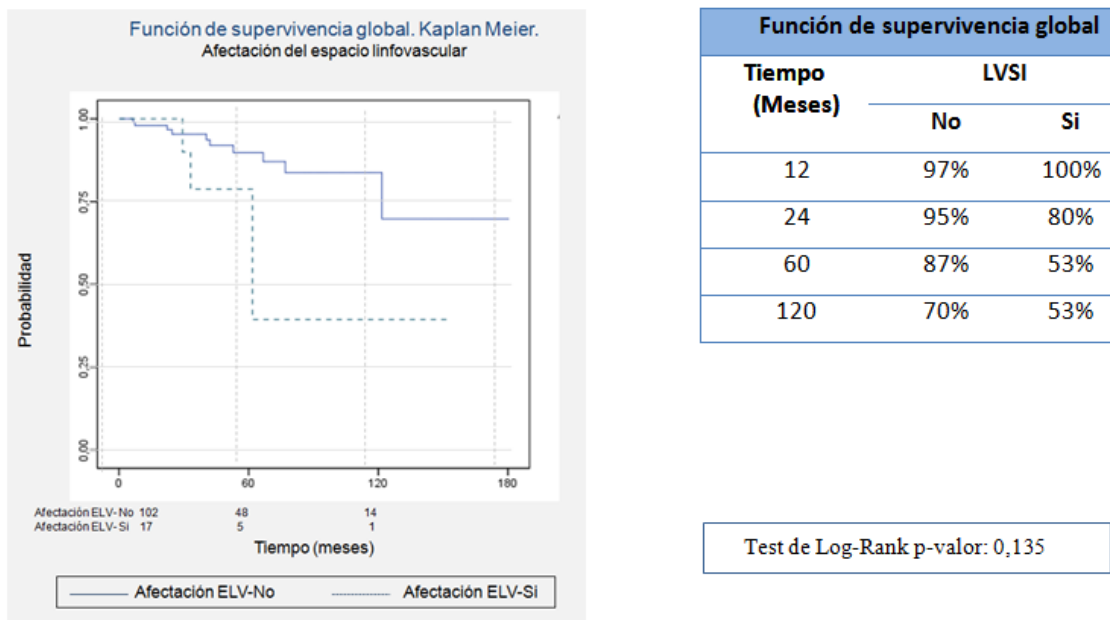
Figura 20 - Función de supervivencia libre de recidiva según IELV en pacientes de bajo riesgo . Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses según IELV



Las pacientes consideradas de bajo riesgo con tumores con IELV presentaron menores tasas de supervivencia libre de enfermedad para todos los tiempos de seguimiento, a excepción del primer año. De manera que, al año de seguimiento, la SLR en el grupo de pacientes con tumores con IELV fue del 94% frente al 90% del grupo control , a los dos años del 73% frente al 88% , a los cinco años del 60% frente al 86% y a los diez años del 60% frente al 76%. Las diferencias objetivadas no alcanzaron la significación estadística (p=0,104).

4.7.2. Análisis de la Supervivencia global según la invasión del espacio linfovascular

Figura 21 - Función de supervivencia global según IELV en pacientes de bajo riesgo . Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia global en los tiempos 12,24,60 y 120meses según IELV



Las pacientes consideradas de bajo riesgo con tumores con IELV presentaron menores tasas de supervivencia global para todos los tiempos de seguimiento, a excepción del primer año. De manera que, al año de seguimiento, la SG en el grupo de pacientes con tumores con IELV fue del 100% frente al 97% del grupo control , a los dos años del 80% frente al 95%, a los cinco años del 53% frente al 87% y a los diez años del 53% frente al 70%. Las diferencias objetivadas no alcanzaron la significación estadística (p=0,135).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

5.1.1. Análisis de las características demográficas del total de la muestra

Las características demográficas de la muestra de pacientes incluidas en esta tesis doctoral concuerdan con lo publicado por los distintos autores que estudian el carcinoma de endometrio.

En torno al 90% de los carcinomas de endometrio ocurren en mujeres mayores de 50 años, con una edad media al diagnóstico que varía, según los autores, entre 62 y 65 años [2, 5, 7, 13, 23,130]. En la serie analizada, acorde con lo reportado en la literatura, la edad media al diagnóstico fue 65,4 años.

Aunque son varios los factores que predisponen al desarrollo de carcinoma de endometrio, se considera que el principal factor de riesgo es la exposición prolongada a estrógenos, especialmente para el desarrollo de carcinomas tipo 1 [2,6]. En este sentido, un IMC incrementado, la anovulación crónica, la menarquia temprana, la menopausia tardía, el empleo de terapia hormonal sustitutiva y el tratamiento con Tamoxifeno se han constituido como factores predisponentes al desarrollo de carcinoma de endometrio.

En la serie analizada, el 28,6% de las pacientes presentaron sobrepeso y el 53,7% obesidad, datos que corresponden con los reportados por otros autores [7,13]. El estudio epidemiológico español DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular) estimó una prevalencia de obesidad en España en torno al 17,5% en mujeres entre entre los 25 y 60 años, y en torno al 40% en mujeres mayores de 65 años [137]. Por lo tanto, como es lógico en una población preseleccionada de estas características, la prevalencia de obesidad en la serie estudiada es superior a la observada en la población española femenina de similar edad en la serie estudiada.

Así mismo, en la serie analizada el 6,1% de las pacientes presentaban antecedente de toma de Tamoxifeno, dato que concuerda con lo reportado por otros autores, habiendo sido descritos en la literatura porcentajes de pacientes con carcinoma de endometrio y antecedente de toma de Tamoxifeno que varían desde un 5% hasta un 37% [85].

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus (especialmente la diabetes tipo 2) también se han asociado con un riesgo incrementado de carcinoma de endometrio [7]. Sin embargo, en nuestra población, el porcentaje de pacientes que presentaron diabetes mellitus fue 14,3%, cifras similares a las obtenidas en el año 2012 por el estudio poblacional di@betes , con una prevalencia de diabetes en mujeres españolas del 6.6% (IC 95% 4,89-8,30) en el entre los 46-60 años y del 18,7% (IC 95% 15,6-21,8) entre los 61 y 75 años, y del 23,2% (IC 95% 17,9-28,4) en mujeres mayores de 76 años [139].

Por último, en cuanto a los síndromes hereditarios asociados al carcinoma de endometrio, ha sido descrito que entre el 2% y el 5% de los carcinomas de endometrio ocurren en el contexto de un Síndrome de Lynch [15,140]. En nuestra serie de pacientes no se ha objetivado ningún caso de antecedente personal de Síndrome de Lynch. No obstante,

cabe destacar que en aproximadamente el 50% de los casos de Síndrome de Lynch, el “suceso centinela” que lleva al diagnóstico es precisamente el desarrollo de un carcinoma de endometrio [140], por lo que no es infrecuente diagnosticar este síndrome a partir del diagnóstico inicial de un carcinoma de endometrio.

5.1.2. Análisis de las características demográficas del grupo de estudio

Para poder establecer que la muestra seleccionada era correcta, se compararon las características epidemiológicas entre las pacientes del grupo de estudio y el grupo control, expuesto en la **Tabla 48** y la **Tabla 49**.

Al revisar los distintos estudios publicados podemos observar que son pocos los autores que han analizado las características epidemiológicas y demográficas asociadas al desarrollo de tumores con IELV. El único parámetro reportado en la literatura es la edad media al diagnóstico, que se sitúa entre 55 y 68 años [50-53, 67, 68, 84,97].

En nuestra serie, las pacientes con tumores con IELV han presentado una edad media al diagnóstico ligeramente superior a las pacientes con tumores sin IELV (66,7 vs. 64,6 años). Este hallazgo iría en consonancia con la hipótesis propuesta por algunos grupos de estudio que establece que las pacientes con edad avanzada presentan tumores con un perfil pronóstico más agresivo, con mayores tasas de invasión miometrial profunda, mayor grado histológico y estadios más avanzados [52,141]. No obstante, al igual que lo reportado por la mayoría de los autores [50, 53, 67, 68, 84,97], la diferencia objetivada no alcanzó la significación estadística ($p=0,092$) por lo que, en nuestro caso, no podemos confirmar dicha teoría.

Por otro lado, hemos objetivado diferencias significativas en cuanto a la edad media de la menarquia, la paridad y el antecedente de diabetes mellitus. De manera que, las pacientes con tumores con IELV han presentado de forma estadísticamente significativa una edad más tardía de la menarquia (13,3 años vs. 12,7 años, $p=0,041$), mayores tasas de nuliparidad (17,8% vs. 21%, $p=0,005$) y mayores tasas de diabetes mellitus (20,8% vs. 10,4%, $p=0,01$). Es difícil extraer conclusiones plausibles de estos hallazgos, dado que no existen estudios similares en la literatura que avalen nuestros resultados, especialmente en lo referido a la paridad y la edad de la menarquia. Actualmente, el análisis de la implicación de la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y algunos factores de crecimiento constituyen un área de investigación activa en el carcinoma de endometrio [135, 142, 143,144] y, probablemente, estos mecanismos se relacionen con el desarrollo de tumores con un perfil de comportamiento concreto que pueda conllevar mayor riesgo de IELV y puedan, en un futuro, explicar estos hallazgos.

En resumen, la distribución de las principales características demográficas ha sido homogénea entre las pacientes del grupo de estudio (presencia de IELV) y el grupo control (ausencia de IELV), no habiendo sido encontradas diferencias significativas en cuanto a las principales variables demográficas que pueden haber condicionado el tratamiento primario de la enfermedad: la edad al diagnóstico y la obesidad.

5.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEFINITIVAS

El principal factor pronóstico del carcinoma de endometrio es el estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Este dato determina de manera dramática tanto la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia global (SG) de esta entidad. Si analizamos los distintos estudios publicados vemos que la SLE cae del 90-95% de los estadios I hasta el 40-60% en los estadios III y al 20% en los estadios IV [74, 103, 119,142]. De forma paralela, la SG se sitúa entre el 85- 95% en los estadio I, y desciende al 45-65% para los estadios III y en aproximadamente el 25% en los estadios IV [103]. En nuestra muestra hemos objetivado esta tendencia, de manera que, en el análisis univariante realizado, las pacientes con enfermedad extendida (estadio II-IV) han presentado, de forma significativa, 2,36 veces más riesgo de recidiva tumoral y casi 3 veces más riesgo de muerte que aquellas con enfermedad confinada al cuerpo uterino (estadio I). Tanto la SLR como la SG estimadas para las pacientes con tumores confinados al cuerpo uterino (estadio I) han sido significativamente superiores a las estimadas para las pacientes con tumores extendidos (estadios II-IV), respectivamente, del 81% vs. 65% ($p=0,001$) y del 84% vs. 64% ($p<0,001$) (**Figura 30** del Anexo I y **Figura 41** del Anexo II).

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico a su vez está determinada por varios factores: el tiempo de evolución de la neoplasia, la histología del tumor, el grado de diferenciación tumoral o la profundidad de la infiltración miometrial. Existe una profunda y compleja interrelación entre todos estos factores, lo que hace que sea necesario tanto el análisis de cada uno de ellos por separado como de su interacción.

Este hecho condiciona que sea especialmente difícil establecer relaciones causa-efecto entre los distintos factores pronósticos y la supervivencia de la enfermedad.

Si analizamos las características histológicas primarias del tumor observamos que, por un lado, los carcinomas serosos y de células claras presentan en general un comportamiento más agresivo que los tumores de estirpe endometriode. Se consideran tumores pobremente diferenciados (G3) y se asocian con mayor profundidad de invasión miometrial, mayor riesgo de afectación ganglionar y mayores tasas de diseminación tumoral a distancia [13] . Las tasas de SG descritas en la literatura para los tumores no endometrioides son del 35-45%, muy por debajo del 85% que suelen presentar los tumores de estirpe endometriode [13, 20,103]. Este hecho se pone de manifiesto también en el análisis de supervivencia realizado en nuestra serie de pacientes (**Figura 23** del anexo I y **Figura 34** del anexo II), de manera que la tasa de supervivencia global estimada en los tumores tipo 2 ha sido del 64% frente al 83% de los tumores tipo 1, siendo la diferencia estadísticamente significativa, presentando los tumores de estirpe no endometroide 3 veces más riesgo de recidiva y 2,5 veces más riesgo de muerte en el análisis univariante realizado.

Por otro lado, los adenocarcinomas endometrioides constituyen en realidad un espectro de diferenciación histológica que abarca desde el adenocarcinoma bien diferenciado (G1), considerado de buen pronóstico, hasta el carcinoma pobremente diferenciado (G3), con un comportamiento que se aproxima más al de los carcinomas serosos que al de los carcinomas tipo 1. En estadios iniciales, Zaino y cols. [107] reportan una SG a los cinco años del 91,1% en tumores grado 1, del 82% en tumores grado 2 y del 64,4% en los tumores grado 3. De forma análoga, nosotros hemos objetivado una SG del

86% en tumores grado 1, del 82% en tumores grado 2 y del 71% en tumores grado 3 (**Figura 35** del anexo II).

A su vez, tanto el grado como el tipo histológico se encuentran en íntima relación con invasión tumoral en el miometrio. Creasman y cols. [40] demostraron que a menor diferenciación celular en el carcinoma de endometrio, mayor infiltración miometrial y, por lo tanto, mayor riesgo de metástasis ganglionares y peor pronóstico. En nuestra serie la SLR y la SG también han estado determinadas por la profundidad de la invasión miometrial. De manera que ambas han sido menores conforme mayor ha sido la profundidad de la invasión miometrial. Para los tumores limitados a endometrio, la SLR ha sido del 87% y la SG del 89,5%, para los tumores con invasión miometrial superficial han sido, respectivamente, del 81% y del 85%, y para los tumores con infiltración miometrial profunda, ambas del 70,5% (**Figura 25** del anexo I y **Figura 36** del anexo II). Datos que concuerdan con los obtenidos por otros autores [74,85].

Estos aspectos son fundamentales en la valoración de las características histopatológicas definitivas de las pacientes incluidas en cualquier estudio que analice el pronóstico de la enfermedad, ya que van a condicionar estrechamente los resultados obtenidos.

En nuestra serie de pacientes, el 80,1% de los tumores fueron de estirpe endometriode, el 14,1% carcinomas serosos y el 4,9% carcinomas tipo células claras. Si recogemos los datos proporcionados por Kurman y cols. [16] en la clasificación histológica de los tumores epiteliales de la OMS, se objetiva una distribución similar en cuanto a los carcinomas endometrioides. Sin embargo, establece una incidencia de adenocarcinomas

serosos (7%) y células claras (2%) inferior a la reportada en nuestra serie. Creasman y cols. [40] encuentran un 84% de carcinomas endometrioides y un 6% de seroso papilar y células claras. Kitchener y cols. en el estudio ASTEC [38] encuentran, de nuevo, aproximadamente un 80% de carcinomas endometrioides , un 2% de los células claras y un 5% de carcinomas seroso papilares. Por lo tanto, presentamos una distribución de carcinomas no endometrioides que se sitúa en aproximadamente el doble de la reportada por la mayoría de los autores.

Así mismo, el porcentaje de tumores endometrioides moderada y pobremente diferenciados difiere de la reportada por la mayoría [50, 78,85]. En nuestra serie el 37,9% de los tumores endometrioides fueron grado 1, el 42,3% grado 2 y el 19,8% grado 3. En el análisis retrospectivo de Jorge y cols. [50], basado en los datos de 25907 pacientes con carcinomas de estirpe endometrioide procedentes de la base de datos nacional del Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana para el Cáncer (ACS, American Cancer Society), encuentran un 48,1% de carcinomas G1, un 37,9 % de G2 y un 13,9% de G3. De forma similar, Guntupalli y cols. [78], en su análisis retrospectivo de 747 pacientes reportan un 54,2% de tumores G1, un 30,6% de tumores G2 y un 15,2% de tumores G3. Por lo tanto, la proporción de carcinomas endometrioides pobremente diferenciados de nuestra serie de pacientes es también superior a la reportada en la literatura.

En el año 2013, Tejerizo y cols. [85], pertenecientes a nuestro grupo de trabajo, analizaron una cohorte de 276 pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio tratadas en nuestro centro durante el periodo comprendido entre Enero 2001 y Enero 2007. En dicho análisis la proporción de carcinomas endometrioides fue de aproximadamente el 85%, de adenocarcinomas tipo seroso del 7% y tipo células claras del 2,5%, datos que se

aproximan más a los propuestos por la OMS. Así mismo, tanto el porcentaje de carcinomas endometrioides pobremente diferenciados como la proporción de tumores con infiltración miometrial profunda, fueron menores a los objetivados en nuestra serie (respectivamente, 38% vs. 15,8% y 31,1% vs. 42,5%). A diferencia del presente trabajo, en aquel análisis, no fueron excluidos los carcinomas con IELV desconocido.

Por tanto, observamos que la muestra de pacientes seleccionada en este estudio presenta algunas características histológicas “a priori” de peor pronóstico. Probablemente esto sea debido a los estrictos criterios establecidos para la selección de las pacientes del presente estudio. A diferencia del estudio realizado anteriormente por Tejerizo y cols., en nuestro análisis ha sido establecido como criterio imprescindible el conocimiento exacto del estado del espacio linfovascular. Este motivo ha generado la exclusión de 203 pacientes (35,7% del total de los carcinomas epiteliales de endometrio diagnosticados y tratados durante el periodo de inclusión) pudiendo haber condicionado un aumento relativo de tumores con estirpes no endometrioides, pobremente diferenciados y con mayor proporción de infiltración miometrial profunda que los reportados por la mayoría de los autores y que los obtenidos realmente en nuestra serie global de pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de endometrio.

Encontramos otros datos en las características tumorales de nuestras pacientes que apoyan este hecho, como puede ser el valor medio de los niveles séricos de Ca 125 prequirúrgico o el tamaño tumoral medio obtenido. Los niveles elevados de Ca 125 al diagnóstico, aunque no parecen ser un buen método de cribado, sí parecen reflejar una mayor agresividad del tumor, estando relacionados con la IELV, infiltración miometrial profunda y mayor diseminación de la enfermedad (extrauterina y afectación ganglionar

pélvica y paraaórtica) [143,144]. En nuestra serie, el valor medio de los valores séricos prequirúrgicos del Ca 125 se ha situado en 51,1 U/ml, por encima del umbral patológico (35 UI/ml) reflejando el posible perfil más agresivo de tumores incluidos en el estudio.

Así mismo, el tamaño tumoral medio objetivado en la serie de pacientes ha sido de 34,4 mm, estando en el 60% de tumores por encima de 20 mm. A pesar de que el papel del tamaño tumoral como factor pronóstico independiente es controvertido, tamaños tumorales elevados (principalmente mayores de 20 mm) se asocian de manera significativa e independiente con la mayor probabilidad de afectación ganglionar y diseminación tumoral [41, 48, 70,104]

Los resultados del análisis de la presencia de células tumorales en el lavado peritoneal de nuestra serie, son más controvertidos. Es conocido que los tumores pobremente diferenciados, la invasión miometrial profunda y la afectación extrauterina se han asociado con mayor proporción positividad en el lavado peritoneal. En una revisión bibliográfica realizada por Milosevic y cols. [145] el 8,3% de los tumores con grado 1, el 12,1% de los tumores grado 2 y el 15,9% de los tumores grado 3 presentaron resultado positivo en el lavado peritoneal. Así mismo, los tumores con mayor invasión miometrial presentaron mayor probabilidad de células tumorales en el líquido ascítico, con un 7,6% de casos positivos en los tumores con infiltración superficial frente a un 17,2% en los tumores con infiltración profunda. Debido a esta asociación, el valor del lavado peritoneal positivo como factor pronóstico independiente es discutido, de manera que se eliminó como criterio modificador de estadio en la clasificación FIGO 2009. En nuestra serie se realizó lavado peritoneal en el 91,7% de los procedimientos, siendo no valorable en el 11,7% y positivo en el 7,7% de los casos. Teniendo en cuenta el perfil de pacientes que estamos

presentando, y en base a los datos reportadas por Milosevic, consideramos que la proporción de resultados positivos es más baja de lo que cabría esperar. Esto podría ser debido bien a que la cantidad y/o calidad de la muestra recogida por parte de nuestros cirujanos no ha sido adecuada o bien por las dificultades inherentes al estudio citológico posterior, y, por lo tanto, no consideramos reflejan de forma fehaciente el tipo de tumores incluidos en el análisis.

Por todo lo comentado, podemos concluir que la serie de pacientes estudiada presenta tumores de perfil inicialmente más agresivo de lo esperado si lo comparamos con el resto de series publicadas. Este hecho establece un aparente hándicap de la muestra para el análisis de la supervivencia ya que se le presupone un peor pronóstico “a priori”. Sin embargo, favorece el análisis de la influencia de la afectación del espacio linfovascular ya que es una muestra con mayor prevalencia de IELV y proporcionalmente un mayor número de eventos adversos (recidivas tumorales y muertes). En cualquier caso, y para intentar delimitar este posible sesgo de selección, se realizaron ajustes estadísticos del modelo de regresión que posteriormente comentaremos.

5.3. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO

En 1988 la FIGO establece que la estadificación del carcinoma de endometrio debe ser quirúrgica. En el año 2009, aunque modifica alguna de las categorías por estadios, mantiene esta indicación, de manera que considera cirugía de estadificación completa aquella que incluye histerectomía total extrafascial con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía paraaórtica [2]. De esta manera, la realización de histerectomía total y doble anexectomía se constituyen como el tratamiento primario de elección en el carcinoma de endometrio.

Sin embargo, la realización de forma sistemática de linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica a todas las pacientes es controvertida. Por un lado, la realización de la linfadenectomía ofrece un mejor conocimiento del estado de la enfermedad y nos permite definir de forma más precisa el pronóstico. En consecuencia, permite establecer la terapia adyuvante más adecuada [2, 5, 13, 23,106]. Por otro lado, la tasa de afectación ganglionar en pacientes con estadios iniciales sin otros factores de riesgo es baja, menor del 5% [70]. Por este motivo algunos autores consideran que la morbilidad asociada a la técnica supera a los beneficios en este grupo de pacientes, recomendando la realización de linfadenectomía selectiva sólo en pacientes que cumplan criterios de riesgo [2, 23, 70, 106,130].

La extensión de la linfadenectomía al territorio paraaórtico también es un aspecto debatido. Cuando existe afectación ganglionar pélvica la probabilidad de afectación paraaórtica es alta [47-48,104]. En nuestra serie, el 35,3% de las pacientes con ganglios pélvicos positivos presentaron afectación paraaórtica, dato que se aproxima al reportado por otros autores [46,48]. Sin embargo, en ausencia de afectación pélvica, la probabilidad de

afectación paraaórtica es baja, en nuestra serie ha sido del 6%, situándose en la literatura entre el 0 y el 8%. De acuerdo con esto, muchos investigadores sugieren evitar la linfadenectomía paraaórtica en pacientes sin metástasis pélvicas [46-48, 70, 106, 130,132].

En la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre, tal y como fue comentado en el apartado de material y métodos, se aboga por la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica de forma selectiva en pacientes con criterios de riesgo intermedio-alto de recidiva o con ganglios aumentados de tamaño en la exploración quirúrgica. Los criterios de riesgo que nosotros empleamos para establecer la indicación de la linfadenectomía son: tumores endometrioides con infiltración miometrial profunda y/o pobremente diferenciados y/o con afectación cervical, y carcinomas serosos o carcinomas células claras. Estos criterios están en consonancia con la mayoría de las guías adoptadas por los distintos grupos de trabajo [23, 70,128.130]. No obstante, esta forma de proceder se basa en la información que obtenemos del estudio preoperatorio (histología del tumor y grado de diferenciación tumoral de la biopsia prequirúrgica, la infiltración miometrial de las pruebas de imagen), y del estudio intraoperatorio (infiltración miometrial en pieza tallada). Con estos datos se intenta determinar la probabilidad de afectación ganglionar para seleccionar qué pacientes serían subsidiarias de linfadenectomía. Pero la fiabilidad de esta información no es total, incurriendo en ocasiones en errores de infraestimación que llevan a la realización de cirugías de estadificación consideradas incompletas, lo que a su vez nos obliga a decidir entre la reevaluación quirúrgica o la posible administración de tratamientos adyuvantes que, tal vez, no sean necesarios.

Para el análisis de nuestros resultados se definió *cirugía de estadificación incompleta* como aquella en la que no se había realizado al menos linfadenectomía pélvica

y en el estudio postquirúrgico el estadio tumoral resultó mayor o igual a IAG3 (según clasificación FIGO 2009); y *cirugía de estadificación parcial* aquella en la que se había realizado linfadenectomía pélvica sin linfadenectomía paraaórtica concomitante, independientemente del estadio postquirúrgico.

En el análisis de los casos con cirugía de estadificación incompleta, se objetivó que en el 47,1%, el motivo fue una infraestimación del grado histológico prequirúrgico y en el 20,5% una infraestimación de la profundidad de invasión miometrial en el estudio intraoperatorio de la histerectomía.

Como se presenta en la **Tabla 37** el acuerdo global entre el grado histológico prequirúrgico y postquirúrgico obtenido en nuestra serie fue del 60%. El 31,6% de los tumores aumentaron el grado histológico en el estudio definitivo, de manera que el 20% pasaron de un grado 1 a un grado 2, el 7,2% de un grado 1 a un grado 3 y el 4,2% de un grado 2 a un grado 3. Estos datos están en consonancia con los reportados por otros autores [28,146]. En el estudio retrospectivo de Frumovist y cols. [146] el 32% de las pacientes presentaron una discrepancia entre la biopsia preoperatoria y la histología definitiva. Aproximadamente el 26% de los tumores aumentaron el grado histológico definitivo, de manera que el 18,4% pasaron de un grado 1 a un grado 2 o 3 y el 7,2% de un grado 2 a un grado 3. Así mismo, Di Cello [28] objetiva que las discordancias entre el diagnóstico histológico inicial y final son mayores para los tumores tipo 2 y aquellos con grado histológico 3.

Algunos autores proponer la realización de legrado fraccionado [27-29] para mejorar las tasas de concordancia entre el estudio prequirúrgico y el diagnóstico histológico

definitivo, argumentando que la cantidad de material obtenido mediante esta técnica es superior a la obtenida mediante histeroscopia o mediante biopsia por aspiración. Sin embargo en aproximadamente el 60% de los casos en los que se realiza legrado fraccionado solo se llega a explorar el 50% de la superficie endometrial [27].

Para nosotros, la histeroscopia diagnóstica ofrece claras ventajas sobre el legrado fraccionado. Teniendo en cuenta el entrenamiento de los miembros de la unidad en la realización de esta técnica, la histeroscopia se constituye como un procedimiento seguro y generalmente bien tolerado, que no requiere de ingreso hospitalario ni administración de anestesia y que, además de la toma de biopsia endometrial, permite la evaluación exhaustiva del endocérnix pudiendo tomar también biopsia en los casos en se sospeche afectación a este nivel. En consecuencia, consideramos que ésta debe ser la técnica de primera elección para el diagnóstico histológico del carcinoma de endometrio.

No obstante, la introducción y generalización del uso de Kits basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores en muestras tomadas de biopsias con cánulas de aspiración, recientemente ensayados, podría ofertar alguna ventaja sobre el uso de histeroscopia diagnóstica aislada o en combinación con estos [31].

Respecto a la valoración de la profundidad de invasión miometrial, el estudio intraoperatorio, aunque es el método recomendado en la Clínica Mayo por Mariani (“Mayo algorithm”), presenta una eficacia controvertida, con grados de concordancia con el estudio definitivo que varían desde el 58% al 95% [46,147]. Con el objetivo de minimizar los errores diagnósticos debidos a una infraestimación prequirúrgica, en el estudio preoperatorio de nuestras pacientes se realiza como técnica de imagen una RMN

abdominopélvica. La capacidad diagnóstica de la RMN para la estadificación del carcinoma de endometrio se sitúa entre el 83 y el 92% [148,149].

Además, desde Noviembre de 2008, ésta se complementa con realización de una ecografía ginecológica sistemática, que incluye una estimación de la infiltración miometrial mediante ecografía 3D. La capacidad descrita en la literatura de la ecografía ginecológica tridimensional para el diagnóstico de la profundidad la infiltración tumoral en el miometrio se sitúa entre el 69 y el 93% [46, 148, 149,150].

En el año 2012, con motivo de la realización de su tesis doctoral, López G. [148] analizó y comparó la eficacia de la RMN y la ecografía 3D sistemática prequirúrgica en una cohorte de 89 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en nuestro centro. En dicho estudio no fueron encontradas diferencias significativas en la eficacia de ambas pruebas de imagen para el diagnóstico de la profundidad de la invasión miometrial. De manera que, para la RMN y la ecografía ginecológica obtuvo, respectivamente, una sensibilidad del 81% vs. 77,8%, una especificidad del 89,3% vs. 93,5%, un VPP del 73,9% vs. 84%, un VPN del 92,6% vs. 90,6% y una eficacia global del 87% vs. 88,8%. Como conclusión se estableció que, en los casos con diagnóstico ecográfico de ausencia de infiltración o infiltración miometrial superficial, la realización exclusiva de ecografía ginecológica sería suficiente como estudio de extensión prequirúrgico. Por el contrario, los casos con sospecha de infiltración miometrial profunda deberían ser complementados con la realización de RMN para descartar extensión local de la enfermedad.

Recientemente Rodríguez- Trujillo y cols. [149] han presentado los resultados de un estudio retrospectivo en 98 pacientes comparando la eficacia de la RMN con gradiente de

difusión (DW-MRI, Diffusion Weighted – Magnetic Resonance Imaging) con la ecografía ginecológica 3D y con la combinación de ambas como predictivos de la invasión miometrial. La sensibilidad y especificidad fueron, respectivamente, del 77% y 83% para la ecografía ginecológica 3D, del 69% y 86% para la DW-MRI y del 87% y 93% para la combinación de ambas. Por lo tanto, el protocolo establecido en nuestra unidad a partir del año 2008 parece presentar el perfil de eficacia más óptimo en la detección de la invasión miometrial prequirúrgica.

Sin embargo, pese a los esfuerzos para evitar errores de infraestimación, en el 10,4% de las pacientes la cirugía de estadificación fue incompleta. En estos casos se debe plantear siempre la realización de una cirugía de re-estadificación o la administración de tratamiento adyuvante.

Clásicamente la cirugía de re-estadificación se ha considerado de elección [23,151]. En primer lugar, ofrece el conocimiento exacto de la extensión de la enfermedad y la afectación ganglionar, permitiendo adecuar el tratamiento adyuvante y minimizando en los efectos secundarios derivados de tratamientos innecesarios. En segundo lugar, el estudio SEPAL [128] puso de manifiesto el posible valor terapéutico de la linfadenectomía en pacientes de moderado-alto riesgo, independientemente de la afectación ganglionar. Sin embargo, actualmente, gracias a la introducción de los nuevos esquemas de quimioterapia adyuvantes, el valor de la cirugía de re-estadificación como paso previo en la toma de decisiones para el tratamiento adyuvante es más controvertido [151].

En el estudio de Hodberg y cols. [67] sobre el empleo de la radioterapia con/sin quimioterapia secuencial para el tratamiento adyuvante de pacientes con carcinomas alto

riesgo en estadio I-III, el empleo de quimioterapia presentó una eficacia similar en las pacientes que se había realizado linfadenectomía y en las que no. Aunque no se comparó el efecto de la quimioterapia según la afectación ganglionar, se podría intuir que es independiente de la presencia de metástasis ganglionares en pacientes de alto riesgo. El ensayo clínico de la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) 55102 [152] del que todavía no tenemos datos, pretende contestar esta pregunta, comparando la supervivencia en pacientes de moderado-alto riesgo sin afectación ganglionar (carcinomas endometrioides estadio IAG3-II y carcinomas no endometrioides), randomizadas a recibir quimioterapia vs. observación. Los resultados de este estudio podrían inclinar la balanza a favor de la no realización de re-estadificación quirúrgica si demuestra que la quimioterapia adyuvante es eficaz en este grupo de pacientes y, en consecuencia, el conocimiento del estado ganglionar no modifica la indicación de tratamiento adyuvante.

En nuestra serie, cada uno de los casos considerados como cirugía de estadificación quirúrgica insuficiente fueron evaluados individualmente en el Comité de Tumores Ginecológicos de nuestro hospital, optando en todos ellos por evitar la cirugía de re-estadificación y administrar tratamiento adyuvante. 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 una pieza clave del tratamiento de nuestras pacientes. Este hecho justifica, en parte, que a la hora de decidir el tratamiento en pacientes con cirugía de estadificación parcial o incompleta, optemos por esta vía antes que por la reestadificación, reduciendo así la espera para el tratamiento adyuvante y los posibles efectos secundarios derivados de reintervención por un lado, y de la propia linfadenectomía por el otro. Así mismo, dada la

amplia experiencia de este servicio, algunos de los casos que hubieran sido subsidiarias de quimioterapia adyuvante, se optó por radioterapia holoabdominal con finalidad curativa.

Acorde con ello, en el análisis del tratamiento adyuvante del global de la muestra, mostrado en la **Tabla 47**, se objetiva que éste fue administrado en el 62,7% de las pacientes, indicando radioterapia en el 43,8%, quimioterapia en el 2,4% y quimioterapia combinada con radioterapia en el 15,6%. Estas cifras se aproximan a las reportadas en la serie retrospectiva de Bendifallah y cols. [84] con un total de 496 pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio en las que, tras tratamiento quirúrgico primario (incluyendo cirugías parciales), administran radioterapia al 52,4% y quimioterapia al 16%. Sin embargo, son mayores a las reportadas por otros autores con un perfil similar de pacientes en las que se realiza cirugía de estadificación completa. Hanh reporta un 26,9% de pacientes tratadas con radioterapia, un 19,6% tratada con quimioterapia y un 8,4% con quimioterapia combinada con radioterapia, tras tratamiento quirúrgico primario [52].

Otro aspecto controvertido en el tratamiento del carcinoma de endometrio, es la definición de linfadenectomía adecuada. El número de ganglios extirpados se ha correlacionado tanto con la probabilidad de encontrar metástasis ganglionares como con mayores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes de alto riesgo en estudios retrospectivos [33, 34,124]. Por ello, algunos autores proponen emplear este índice como marcador indirecto de una correcta linfadenectomía. Basándose en un modelo de regresión logística, Chan y cols. [33] objetivan que la mayor probabilidad de encontrar al menos un ganglio positivo se obtiene cuando se extirpan entre 21 y 25 ganglios linfáticos (no distingue pélvicos de paraaórticos). Hun Kim y cols. [124] objetivan que la tasa de ganglios positivos es mayor cuando se extirpan más de 20 ganglios pélvicos y más de 10

paraaórticos. Otros estudios de pequeño tamaño sugieren la extirpación de 15 ganglios (10 pélvicos y 5 paraaórticos) como el número óptimo para una correcta linfadenectomía [35]

El número medio de ganglios pélvicos extirpados por paciente reportado en la literatura varía de 9 a 34 entre 2 y 23 para los ganglios paraaórticos y entre 9 y 22 para el número total [33,45, 78, 81,128]. Gutupalli [78] muestra un número medio de ganglios extirpado de 15 en la linfadenectomía pélvica y de 5 en la paraaórtica. En su análisis de 11443 pacientes con cirugía de estadificación completa, Chan [33] obtiene un número medio de ganglios extirpados del 9, con un rango de 1-90. En el estudio SEPAL [128] el número medio de ganglios pélvicos extirpado fue de 34 (rango 21-42) y de ganglios paraaórticos de 23 (rango 16-30).

En nuestra serie, el número medio de ganglios extirpado por linfadenectomía realizada ha sido 12,1, de 9,8 por linfadenectomía pélvica y de 7,9 para la linfadenectomía paraaórtica. Si analizamos el subgrupo de pacientes en el que se ha realizado cirugía de estadificación quirúrgica completa, con linfadenectomía pélvica y paraaórtica concomitante, el número medio de ganglios extirpado por procedimiento ha sido 19,4. Estos datos coinciden con los obtenidos por algunos autores [45], sin embargo consideramos que se encuentran en el límite inferior de lo reportado en la literatura. No obstante, el porcentaje de metástasis ganglionares encontrado es similar al reportado por otros autores [42,81,104,128, 153] En nuestra serie el 16,9% de las pacientes con linfadenectomía pélvica y el 23,9% de las pacientes con linfadenectomía paraaórtica presentaban metástasis ganglionares. Si analizamos el trabajo prospectivo publicado por Mariani y cols. en el año 2008 [153], el 22% de las pacientes con cirugía de estadificación quirúrgica completa realizada presentaron metástasis ganglionares, el 18,8% de las

linfadenectomías pélvicas resultaron positivas y el 13,8% de las linfadenectomías paraaórticas. Teniendo en cuenta la premisa anterior de que el número de ganglios extirpados se correlaciona con la probabilidad de encontrar metástasis, 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-paraaórticos. Por ello creemos que, tal vez, en el estudio anatomopatológico se haya dado más importancia a la relación negatividad/positividad de los nódulos que al conteo de los mismos.

El último aspecto a considerar en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de endometrio es la vía de abordaje empleada para la cirugía de estadificación. Actualmente la laparoscopia se considera la vía de abordaje de elección en la cirugía de estadificación del carcinoma de endometrio [2, 5, 13,23]. Ha demostrado ser una técnica segura y eficaz, con una menor tasa de complicaciones a corto plazo y con tasas de supervivencia global y libre de enfermedad superponibles a la vía laparotómica [2, 13,23].

En el año 1999, esta vía fue incorporada a los protocolos de estadificación del carcinoma de endometrio de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre. Desde entonces, ha ido ganando cada vez más fuerza respecto a la vía laparotómica. Prueba de ello es que, como se expone en la **Figura 11**, mientras que la vía laparoscópica se empleo en el 56% de los procedimientos realizados entre el año 2001 y 2002, en los últimos años ha sido empleada como abordaje inicial en el 94% de las intervenciones, siendo la vía de abordaje inicial en el 78,9% de manera global en nuestra muestra. Actualmente, son pocas las contraindicaciones establecidas en nuestra unidad para esta vía de abordaje, quedando prácticamente limitada la vía laparotómica de entrada

a aquellas pacientes con enfermedad extendida, con úteros muy aumentados de tamaño que impidan su extracción vía vaginal sin morcelación o enfermedad concomitante que contraindique la realización de neumoperitoneo.

Las principales causas de reconversión a laparotomía descritas en la literatura son mala visualización (imposibilidad de mantener posición de Trendelenburg), enfermedad diseminada, obesidad o edad avanzada de la paciente. Las tasas descritas en la literatura de reconversión varían entre el 0 y el 28% [154]. En el estudio LAP-2, [13,56] la tasa de reconversión a laparotomía fue del 21,6%. Palomba y cols. [154] reportan una tasa de reconversión a laparotomía del 13,9%. En nuestra serie, en porcentaje de reconversión a laparotomía ha sido del 4,4%, estableciéndose entre los más bajos reportados en la literatura. Consideramos que el entrenamiento en esta técnica tanto desde el punto de vista anestésico como desde el punto de vista quirúrgico, así como la realización del procedimiento por parte de cirujanos especializados en el campo de la oncología ginecológica, ha contribuido a tener una tasa de reconversión más baja de lo publicado por otros autores.

En resumen, el tratamiento primario realizado, en términos de indicación y extensión de la cirugía se aproxima al reportado por la mayoría de los autores y es acorde con lo indicado, hasta la fecha de inicio de este estudio, por las principales guías científicas. No obstante, debido a las limitaciones propias de la realización de cirugía de estadificación selectiva, y teniendo en cuenta la experiencia tanto del servicio de radioterapia como los protocolos de quimioterapia emergentes puestos en marcha en nuestro hospital, el tratamiento adyuvante, tanto en los casos de cirugía de estadificación parcial o incompleta, como en las pacientes de moderado-alto riesgo, pueden haber sido

más exhaustivos que los presentados por otros grupos de estudio. De manera que, como se comentará más adelante, probablemente la intensificación del tratamiento adyuvante, centrado principalmente en el empleo de radioterapia, ha podido condicionar los resultados obtenidos en la evolución de las pacientes.

5.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se define recidiva tumoral a la reaparición del tumor tras un periodo libre de enfermedad que, según los autores, se establece entre uno y seis meses una vez finalizado el tratamiento primario. El porcentaje de recidiva nos indica el porcentaje de pacientes que presentan una recaída de la enfermedad en un periodo concreto de tiempo respecto al total de los sujetos que estaban expuestos al inicio de ese periodo, dando una información estática. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad nos informa tanto de la probabilidad de ocurrencia del evento, en este caso recidiva, como de la evolución de la tasa de incidencia de ese evento a lo largo del tiempo, siendo un parámetro más útil en la determinación del pronóstico de la enfermedad y en la valoración de la eficacia del tratamiento [155]. No obstante, son pocos los autores que muestran sus resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad, centrándose en el porcentaje de recidiva.

Ambos parámetros van a estar condicionados, como ya se ha comentado, por las características tumorales y la extensión de la enfermedad al diagnóstico. Tras una mediana de seguimiento de 37,6 meses, la tasa de recidiva objetivada en nuestra serie fue del 23,9% con una supervivencia libre de recidiva estimada a los cinco años del 65%. Ambos parámetros, aunque se encuentran dentro de los márgenes descritos en la literatura [43] ,

difieren de los reportados por la mayoría de los autores, ya que la tasa de recidiva reportada en la literatura se sitúa en torno al 11-16% y las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años se elevan hasta el 80% [34,73,85,142,156].

Gaducci y cols. [73] reportan un porcentaje de recidivas del 16,1% en su serie de 511 pacientes con carcinomas epiteliales. A diferencia de nosotros, incluyen una proporción de tumores con grado histológico 3 casi tres veces menor (13,6% vs 35,8%) y la mitad de tumores en estadio avanzado (19,2% vs 11%). Hunh y cols. [34], por el contrario, obtienen una tasa de recidiva del 36 % tras un seguimiento medio de 25 meses, cuando analizan exclusivamente carcinomas pobremente diferenciados.

En la serie retrospectiva analizada por nuestro grupo de estudio en 2013 [85], ya comentada, tras un seguimiento medio superponible al nuestro (45 meses), la tasa de recidiva obtenida fue del 14,5% , con una supervivencia libre de enfermedad estimada a los cinco años del 82,3%, cifras que se aproximaban más a las reportadas en la literatura.

Por todo ello, y como ya se podía intuir por los resultados del análisis de las características tumorales de la muestra, se confirma que el perfil de pacientes incluidas en este estudio ha condicionado una tasa de recidiva superior a la esperada y a la reportada por nosotros mismos en el año 2013.

Por el contrario, en el análisis de la supervivencia global en nuestra serie, no se observan grandes diferencias con lo publicado por otros autores, pareciendo no estar influenciada por la elevada tasa de recidiva objetivada. La supervivencia global estimada a los cinco años de nuestra población, tras una mediana de seguimiento de 47,5 meses, fue

del 81,8%. Estos datos son superponibles a los obtenidos en el análisis realizado en nuestro servicio por Tejerizo y cols. [85], donde la supervivencia global estimada a los cinco años de seguimiento fue del 81%. Ambos resultados concuerdan con el informe de la FIGO publicado por Creasman y cols. [103] con un total de 8110 pacientes, reportando una supervivencia global a los cinco años 80%.

Estos hallazgos, aunque a primera vista contradictorios, podrían explicarse al analizar la evolución de las pacientes que han presentado una recidiva en nuestra serie. Tras un seguimiento medio desde la recidiva de 26,6 meses, hemos objetivado que el 52,9% de las pacientes habían fallecido a causa de la enfermedad, el 20,6% vivían con progresión de la enfermedad y el 26,5 % habían superado la recidiva. Tras un seguimiento medio menor, de 12,2 meses, Morice y cols. [157] reportan una tasa de mortalidad mayor, del 70,4% con un 22,2% de persistencia de la enfermedad. Reddoch y cols. [158], también reportan una mortalidad mayor, del 76,9% con un 15,4% de persistencia. De todo ello podríamos intuir que el pronóstico de las pacientes con recidiva tumoral en nuestro centro presenta un perfil más favorable que el reportado por otros autores en la literatura, condicionando de esta manera una compensación en las tasas de supervivencia global estimada a los cinco años.

Este perfil de comportamiento podría estar determinado por el tratamiento administrado a las pacientes con recidiva tumoral en nuestro centro. Del total de recaídas registradas en nuestra serie, la mayoría (85,3%) recibieron alguna modalidad de tratamiento con intención curativa, siendo una minoría (14,7%) las pacientes en las que se administraron exclusivamente cuidados paliativos.

Como ya se ha comentado, la elección del tratamiento se hace siempre de manera individualizada en nuestro Comité de Tumores Ginecológicos. No obstante, en líneas generales, la cirugía se reserva para aquellos casos en los que la citorreducción completa es posible, centrándose fundamentalmente el tratamiento en la administración de radioterapia y/o tratamientos sistémicos (quimioterapia y/o hormonoterapia). El empleo de la radioterapia va a estar condicionado fundamentalmente por el lugar de la recidiva, el tamaño de la misma y el antecedente de irradiación previa. En el estudio PORTEC-1, la supervivencia global a los cinco años de las pacientes con una recidiva vaginal tratadas con radioterapia fue mayor en caso de no irradiación previa (65% vs 43%) [127]. Así mismo, tumores mayores de 2 cm presentan menor respuesta a la radioterapia que tumores menores, con tasas de supervivencia global tras recidiva descritas a los cinco años del 54% vs 80%. De manera que la radioterapia se constituye como la técnica de elección en recidivas locales o vaginales, de pequeño tamaño y sin antecedente de radioterapia previa [159]

Por otra parte, la elección del tratamiento sistémico viene determinada por la estirpe tumoral, el estado de los receptores hormonales y el tratamiento sistémico previo. En general, pacientes con tumores de bajo grado, receptores hormonales positivos, y un intervalo largo libre de enfermedad, responden bien a la hormonoterapia. Mientras que pacientes con tumores de alto grado, con receptores hormonales negativos un corto intervalo libre de enfermedad, se benefician más de la quimioterapia [159]. En conclusión, la quimioterapia se constituye como el tratamiento de elección de la recidiva a distancia y en aquellos casos de recidiva local o vaginal en tumores agresivos, de gran tamaño o con antecedente de radioterapia previa.

Acorde con esta premisa, en nuestra serie, el tratamiento fundamental de la recidiva ha sido la quimioterapia, ya sea en modalidad única (33,3%) como en combinación con otras modalidades de tratamiento (22,5%). El Servicio de Oncología de nuestro hospital se caracteriza por la participación en numerosos ensayos clínicos para el tratamiento del carcinoma de endometrio permitiendo disponer de una mayor variedad de esquemas y modalidades de tratamientos sistémicos que creemos ha podido influir en la evolución favorable de nuestras pacientes con recidiva tumoral. Este hecho podría explicar las elevada supervivencia global de la población estudiada, similar a las publicadas en la literatura, a pesar de mostrar una supervivencia libre de enfermedad inferior a las presentadas por otros autores.

5.5. ANÁLISIS DE LA LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LA RECIDIVA

Uno de los principales limitaciones a la hora de analizar las características de las recidivas en el carcinoma de endometrio es que no existe un consenso uniforme en la forma categorizar esta variable, de manera que hay autores que no hacen distinción entre diversas localizaciones anatómicas mientras que otros, como Mariani, intentan establecer una categorización anatómica. En el presente estudio esta variable ha sido categorizada según la localización anatómica de la recidiva, estableciendo cinco posibles categorías: vaginal, pélvica, peritoneal, paraaórtica y a distancia (incluyendo metástasis hepáticas). De esta manera, tal y como se muestra en la **Tabla 79**, la distribución de las recidivas diagnosticadas fue del 16%, 9,3%, 22,7%, 10,8% y del 24% respectivamente. En su estudio del año 2003, Mariani y cols. [160] describen una distribución similar a la reportada

en nuestra serie, con una proporción de recidivas vaginales aisladas del 18%, linfáticas aislada del 16%, peritoneales aisladas del 18%, hematógenas aisladas del 21%.

No obstante, en los análisis comparativos de nuestro estudio, se ha decidido simplificar esta clasificación agrupando las recidivas en locales y a distancia. Se ha definido como recidiva local a aquella que afecta a vagina y/o está confinada a pelvis, y recidiva a distancia al resto (independientemente de que exista afectación concomitante vaginal y/o pélvica). Esta es la clasificación acuñada por la mayoría de los autores, especialmente cuando se analiza la influencia de la IELV en el patrón de recidiva [34, 73, 121,156].

En base a esta clasificación, del 23,9% de recidivas encontradas en nuestra población, el 6,1% correspondieron con recidivas locales y el 17,8% con recidivas a distancia. Es decir, el 25% de las recidivas tuvieron lugar a nivel de cúpula vaginal y/o pelvis y el 75% a distancia.

La distribución de las recidivas reportada en la literatura varía de unos autores a otros. Mientras que algunos reportan mayor proporción de recidivas a distancia [56, 74, 121,161], otros consideran que las recidivas del carcinoma de endometrio acontecen principalmente a nivel pélvico y de cúpula vaginal [74, 94,123]. La localización de la recidiva va a estar condicionada por el estadio al diagnóstico y el tipo de tratamiento adyuvante administrado. El empleo de RTE y/o BT en pacientes con estadio inicial y factores de riesgo ha demostrado ser eficaz en la disminución de las recidiva local [13, 38,58-63] pero generando un aumento relativo de las recidivas a distancia. Por ello, es de esperar que estudios que incluyan alto porcentaje de pacientes con enfermedad inicial

tratadas con radioterapia presenten tasas de recidiva local menores que las de recidiva a distancia.

En la serie retrospectiva con un total de 274 pacientes analizada por Gaducci y cols. [121], el 41,7% de las pacientes recibió alguna modalidad de tratamiento con radioterapia, objetivándose una distribución de las recidivas del 15,7% a nivel local y el 84,5 % a distancia. Zahn [82] reporta una distribución del 39% de recidivas locales y un 61 % de recidiva a distancia en su serie analizada de carcinomas confinados a útero, el 36% de ellos tratados con radioterapia. Por el contrario, Fujimoto [74] objetiva un 54.5% de recidivas a nivel local y un 45,5% a distancia en su serie de 355 pacientes con enfermedad local y localmente avanzada tratada con cirugía de estadificación completa y quimioterapia.

En la serie de pacientes analizada en nuestro estudio, el 43,8% recibió alguna modalidad de tratamiento con radioterapia y el 15,6% quimioterapia secuencial seguida de radioterapia. Este hecho probablemente ha influido de manera determinante en el patrón de recidiva de nuestras pacientes, de manera que hemos objetivado un mayor control de la enfermedad a nivel local con un aumento relativo de las recidivas a distancia.

Además de la localización de las recidivas, el conocimiento de su distribución largo del tiempo es un parámetro fundamental para el planteamiento de un correcto seguimiento de las pacientes tras el tratamiento primario. En nuestra serie, el 26,7% de las recidivas tuvieron lugar en el primer año de seguimiento, el 78,7% en los tres primeros años y el 93,3% en los primeros cinco años. Sartori [156] también describe una distribución similar, de manera que diagnostica el 78% de las recidivas en los tres primeros años. En el estudio de Kumar [162], con una media de seguimiento 52,9 meses 77,8% de las recidivas también

se presentaron en los tres primeros años del diagnóstico. Por lo tanto, a nivel global podríamos establecer que aproximadamente el 80% de las recidivas del carcinoma de endometrio se van a presentar a lo largo de los tres primeros años tras el tratamiento.

Cuando analizamos la distribución temporal de la recidiva según su localización (local vs. distancia), objetivamos como las recidivas a distancia tienden a presentarse más tarde, con una incidencia acumulada del 86,7% y del 93,8% en los primeros cuatro y cinco años. Van Wilk [163] también objetiva esta tendencia, de manera que en su análisis, en el primer año de seguimiento se diagnostican el 48% de las recidivas locales y solo el 17% de las recidivas a distancia. A los tres años se han producido el 95% de las recidivas locales y tan solo el 67% de las recidivas a distancia. Así mismo describe un intervalo medio para la recidiva local de 13 meses y para la recidiva a distancia de 23 meses. Sohaib [164] también describe un intervalo menor para la recidiva local (11,5 meses vs. 20,5 meses). No obstante, cabe la posibilidad de que esta distribución temporal no sea real, sino que esté condicionada por el momento en el que se diagnostique la recidiva, de manera que las recidivas a nivel local se diagnostiquen probablemente antes, bien por su sintomatología, bien por su accesibilidad a la exploración clínica, siendo el diagnóstico de las recidivas a distancia más tardío.

De todo lo expuesto se puede concluir que la mayoría de las recidivas del carcinoma de endometrio se diagnostican en los tres primeros años de seguimiento, especialmente las que tienen lugar a nivel pélvico y vaginal. Este aspecto es fundamental para el correcto seguimiento de las pacientes con carcinoma de endometrio, de manera que éste debe intensificarse en los primeros años tras el tratamiento primario. No existen ensayos clínicos randomizados publicados que establezcan cuál es la estrategia más

adecuada a seguir, ni en términos de periodicidad de las visitas ni en las pruebas diagnósticas a realizar, basándose las recomendaciones en estudios retrospectivos y recomendaciones de expertos. El único ensayo clínico en fase 3 randomizado que existe se está llevando a cabo actualmente en Italia [165] y analiza el papel del seguimiento en la detección de recidivas y su efecto en la supervivencia global de estas pacientes. En dicho ensayo se randomiza a las pacientes consideradas de bajo (IA G1-G2) y de alto riesgo (\geq IAG3) de recidiva a un algoritmo de seguimiento minimalista frente a un seguimiento intensivo. Los resultados estarán disponibles a partir del 2017.

En la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre, tal y como se expuso en el apartado de material y métodos, se opta por un seguimiento intensivo en todas las pacientes, pero con mayor refuerzo en las pacientes consideradas de moderado- alto riesgo de recidiva (estadio \geq IAG3 y carcinomas tipo 2). De manera que, en pacientes de bajo riesgo se realiza control clínico cada seis meses durante los dos primeros años y anual del segundo al quinto año de seguimiento, mientras que en las pacientes de alto riesgo el seguimiento durante los dos primeros años es trimestral y semestral del segundo al quinto año. A diferencia de nosotros, tanto las guías del NCCN como la American Congress of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) y el Gynecological Oncology Working Group (AGO), no distinguen la periodicidad del seguimiento según los factores de riesgo de recidiva.

En cuanto a las pruebas a realizar, tampoco existe un acuerdo internacional. Algunos autores establecen que no se deben hacer pruebas adicionales a la anamnesis y exploración física en pacientes asintomáticas, mientras que otros abogan por la realización rutinaria de otros test diagnósticos, como la citología de cúpula vaginal, pruebas de imagen

(Radiografía tórax, TAC abdominopélvico y/o ecografía abdominal) o medición periódica de los niveles de Ca 125 [156]. Los primeros, basan su argumento en dos premisas, la primera de ellas es que aproximadamente el 70% de las recidivas de carcinoma endometrio son sintomáticas, siendo con mayor frecuencia asintomáticas las recidivas de la cúpula vaginal, detectables por la exploración física. La segunda es que la detección precoz de recidivas en pacientes asintomáticas no se ha correlacionado con una mayor supervivencia global [156,23].

Aunque en la actualidad ya no se realice, en el protocolo de seguimiento de nuestra unidad vigente hasta 2015, estaba establecida la realización de citología de cúpula vaginal y medición de niveles séricos de Ca 125 de forma semestral en pacientes de bajo riesgo y trimestral en pacientes de alto riesgo durante los dos primeros años de seguimiento, y anual/semestralmente (respectivamente) del segundo al quinto año y posteriormente de forma anual. Se realiza radiografía de tórax anualmente en todas las pacientes, independientemente del grupo de riesgo. La realización de TAC toraco abdomino pélvico o PEC-TAC queda reservada para los casos en los que se sospecha recidiva de la enfermedad.

Aunque la citología de cúpula vaginal se ha realizado de forma sistemática en el seguimiento, la tasa de recidivas detectada mediante esta técnica descrita en la literatura en pacientes asintomáticas es baja, entre el 0% y el 6,8% [26,156]. Por este motivo se decidió suprimir su uso en el seguimiento del carcinoma de endometrio en nuestra unidad.

Respecto al empleo de TAC de manera rutinaria en pacientes asintomáticas, el rango de detección de recidivas asintomáticas descrito en la literatura varía entre el 5-21%

[156]. Sin embargo, la detección temprana de recidivas en pacientes asintomáticas mediante pruebas de imagen no parece mejorar la supervivencia global cuando se comparan con pacientes sintomáticas, por lo que, actualmente, tampoco se recomienda como método de cribado. De forma análoga, la realización de ecografías seriadas u otras pruebas de imagen en ausencia de signos o síntomas de recidiva no han demostrado ninguna eficacia ni impacto en término de supervivencia global [23]

En cuanto a la medición seriada de Ca 125, algunos autores recomiendan su realización en pacientes con alto riesgo de recidiva (especialmente en carcinomas tipo 2) y en especial cuando se encontraba elevado en el estudio preoperatorio [26].

Por lo tanto, el protocolo establecido en nuestra unidad durante el período de seguimiento de las pacientes de este estudio y que ha sido modificado desde 2015, podría considerarse que es más exhaustivo de lo recomendado por otros autores. Sin embargo, dado que no existen hasta la fecha estudios randomizados que arrojen mayor luz en este campo, no deja de ser un protocolo válido y adaptado a las recomendaciones de las guías nacionales y europeas.

5.6. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE PRESENCIA DE INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR. ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Son varios los factores que influyen tanto en la presencia como en el diagnóstico de la IELV en el carcinoma de endometrio. Este hecho condiciona que el rango de incidencia de IELV descrito en la literatura sea muy amplio, variando desde el 5% al 42%.

En primer lugar, tal y como se expuso en el apartado de introducción, existen tres formas diferentes de clasificar o definir la IELV. La clasificación más sencilla, en dos estratos, establece la IELV como la presencia de células tumorales en el interior de un espacio rodeado por células endoteliales, mientras que las clasificaciones en tres y cuatro estratos distinguen la presencia de IELV según el número de focos de invasión encontrados y su relación con la extensión tumoral. Bose y cols. [76] analizaron las modificaciones en términos de incidencia de IELV según la clasificación empleada, de manera que, la incidencia de IELV se situaba en 13,9% cuando se empleaba la clasificación en dos estratos, mientras que descendía a un 4,8% y un 3% cuando se empleaban las clasificaciones en tres o cuatro estratos, respectivamente. Son pocos los autores que especifican en sus trabajos los criterios exactos que han empleado para definir IELV y, aunque se asume que la mayoría de ellos ha empleado la clasificación en dos estratos, podrían estar existiendo diferencias de criterio de unos a otros. En el análisis de nuestras pacientes hemos empleado la clasificación en dos estratos y, en base a ella, la incidencia de IELV objetivada ha sido del 36,7%.

El método diagnóstico también influye en la probabilidad de detectar IELV. Cuando se emplean técnicas de inmunohistoquímica, la incidencia de IELV se incrementa aproximadamente en un 12% respecto a la técnica de hematoxilina eosina. Así mismo, el diagnóstico con hematoxilina eosina está condicionado por la experiencia del patólogo, la calidad de la muestra y del microscopio empleado, habiendo sido descritos índices de concordancia interobservador bajos (índice Kappa 0,3) [68, 76,97]. Este hecho podría explicar las diferencias de incidencia de unos centros a otros, y, por lo tanto, nos obliga a interpretar con cautela los resultados de estudios multicéntricos o aquellos en los que no se especifica que el análisis haya sido realizado por un anatomopatólogo entrenado en la oncología ginecológica.

Así mismo, a la hora del diagnóstico de la IELV, hay que tener en cuenta los fenómenos de “pseudoinvasión linfovascular” asociados al empleo de movilizador uterino con balón intracavitario para la realización de la histerectomía asistida por laparoscopia [100-102, 166,167]. La translocación mecánica de células malignas en el interior de los vasos puede llevar a un sobrediagnóstico de IELV cuando no se conoce este artefacto anatomopatológico.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los procedimientos de estadificación realizados en nuestra serie han sido mediante un abordaje laparoscópico, hemos analizado la posible influencia del empleo de movilizador uterino en la detección de IELV en nuestro centro. En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección de IELV entre el grupo de pacientes intervenidas mediante laparoscopia y el grupo de abordaje laparotómico. (35,5% vs 40,8%, $p = 0,41$). De hecho, existe una tendencia a detectar mayores tasas de IELV en pacientes con cirugía

laparotómica, lo que puede estar justificado por que esta vía de abordaje suele quedar relegada para tumores de mayor tamaño o estadios más avanzados. La circunstancia de no encontrar mayores tasas de IELV entre las pacientes con cirugía mínimamente invasiva unido a que en nuestro centro la gran mayoría de los procedimientos laparoscópicos que se llevan a cabo suelen realizarse con un movilizador uterino tipo Clermont Ferrand, carente de balón intrauterino, apoya que no hemos incurrido en un sobrediagnóstico por errores de interpretación en el estudio anatomopatológico.

Por último, y en nuestra opinión, el aspecto fundamental que puede condicionar las variaciones de incidencia de IELV reportada de unos autores a otros, es la íntima relación que existe entre este fenómeno y las características primarias del tumor. Aspecto que ha sido a valorado detenidamente en esta tesis doctoral y que exponemos a continuación.

Como ya ha sido comentado, los tumores no endometrioides presenta un comportamiento más agresivo de inicio, con unos patrones de diseminación que parecen diferir del de los tumores de estirpe endometrioide. Algunos autores abogan por que tanto la diseminación tubárica como la presencia de invasión vascular temprana son los responsables del pronóstico más sombrío de estos tumores [168]. No obstante, son pocos los trabajos reportados en la literatura que analicen la presencia de IELV en carcinomas no endometrioides. Como se presenta en la **Tabla 12** del apartado 1.8.4.2 de la introducción, la incidencia descrita en la literatura de IELV en tumores de estirpe no endometrioide se sitúa entre el 12% y el 63%. En nuestra serie, el 61,5% de los tumores no endometrioides han presentado IELV, siendo esta incidencia significativamente superior a la objetivada en los tumores endometrioides. De forma análoga, en la serie retrospectiva analizada por Aristizabal en el año 2014 [95], con 54 carcinomas tipo 2 y 431 carcinomas tipo 1, se

obtiene una incidencia de IELV del 63% para los primeros frente a un 36% de los segundos ($p < 0,01$). Hahn [52] y Bendifalah [84], también objetivan diferencias significativas en la incidencia de IELV según el tipo histológico, reportando incidencias aproximadas del 50% en tumores tipo 2 y del 25-30% en tumores tipo 1. Para Koskas [53], por el contrario, aunque sí objetiva mayor tendencia de IELV en tumores no endometrioides, la diferencia no alcanza la significación estadística (34,2% vs. 22,5%; $p = 0,2$), probablemente por el bajo número de carcinomas tipo 2 incluido en su análisis.

Por lo tanto, y acorde a los resultados obtenidos en nuestros análisis y a lo publicado por la mayoría de los autores, los carcinomas no endometrioides (serosos y células claras) presentan de forma significativa mayor incidencia de IELV que los tumores endometrioides.

No obstante, cuando analizamos las publicaciones que incluyen exclusivamente carcinomas endometrioides, la incidencia de IELV tampoco está claramente establecida, encontrándose un rango que varía desde el 8,5% al 35% (**Tabla 9**) [44,45, 50-55, 68, 69,72-78, 81,87-89,92-94]. Esta gran variabilidad sugiere que hay más factores que deben influir en la presencia de IELV.

En nuestra serie, la incidencia obtenida de IELV en tumores endometrioides ha sido del 30,5%. De forma análoga, Pollom describe una incidencia del 32,7% en su serie retrospectiva de 296 carcinomas endometrioides [51]. Sin embargo, ambas distan del 15,2% obtenida por Jorge y cols. [50] con un total de 25907 carcinomas endometrioides. Si analizamos en profundidad ambos trabajos objetivamos como la proporción de tumores pobremente diferenciados (G3) de la serie de Jorge y cols. es muy inferior a la presentada

por Pollom y cols. (13% vs. 23%), siendo ésta última similar a la nuestra (19,8%). Estos datos apuntan a que el hecho de tener mayor proporción de carcinomas endometrioides de alto grado condiciona las diferencias de incidencia de IELV reportadas.

La relación entre el grado histológico y la presencia de IELV ha sido establecida en varias publicaciones [50, 52, 77, 87, 88,91, 95]. O'Brien [87] reporta una incidencia del 12% en carcinomas exclusivamente bien diferenciados, mientras que Rasol [88] reporta un 35% de IELV en carcinomas pobremente diferenciados. De manera que la IELV parece ser mayor conforme menor es el grado de diferenciación tumoral (**Tabla 13** del apartado 1.8.4.3 de la introducción).

Acorde con esta hipótesis, en nuestra serie, los tumores grado 2 han presentado 2,4 veces más riesgo y los tumores grado 3 han presentado 7,4 veces más riesgo de IELV que los carcinomas grado 1, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Jorge y cols. [50]. Así mismo, cabe destacar que la incidencia de IELV objetivada en tumores pobremente diferenciados (G3) se aproxima a la obtenida para los tumores no endometrioides, respectivamente 55,8% y 61,5%. Este hecho nos lleva a reforzar la idea, ya comentada, de que los tumores G3 presentan un comportamiento más próximo al de los carcinomas serosos que al de los carcinomas endometrioides bien diferenciados.

Otro de los factores relacionados con el porcentaje de afectación del espacio linfovascular es la profundidad de la infiltración miometrial. Como se expuso en la **Tabla 14** del apartado 1.8.4.4 de la introducción, la incidencia de IELV reportada en la literatura para tumores limitados al endometrio varía entre el 0 y el 10%, para tumores que infiltran

superficialmente entre el 10 y el 20%, y para tumores con infiltración miometrial profunda entre el 12 y el 81%, lo que sugiere también una asociación entre ambos parámetros. De forma análoga, en nuestra serie la incidencia de IELV objetivada ha sido, respectivamente, del 2,6%, del 26,0% y del 57,5%, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Son pocos los autores que han analizado las diferencias en la incidencia de IELV entre la enfermedad limitada al endometrio y la infiltración miometrial superficial, analizando fundamentalmente las diferencias entre la invasión miometrial profunda y la invasión miometrial superficial [53,75].

En nuestra serie se objetiva que las pacientes con invasión miometrial superficial presentan de forma significativa 13 veces más riesgo de IELV que aquellas con enfermedad limitada a endometrio, intuyéndose que los tumores limitados a endometrio presentan un comportamiento diferente a aquellos con algún grado de invasión miometrial. Este hallazgo va en consonancia con lo que proponen algunos detractores de la nueva clasificación FIGO 2009, contrarios a la unificación de los antiguos estadios IA y IB. No obstante, consideramos que este análisis puede estar condicionado por el bajo número de pacientes con enfermedad limitada a endometrio reportado en nuestra serie, por lo que debe ser interpretado con cautela. En la serie retrospectiva de Desrosiers [75] con un total de 121 pacientes con enfermedad limitada a endometrio y 159 pacientes con invasión miometrial superficial no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en cuanto a la presencia de IELV, mientras que sí las objetivan con los tumores que presentan invasión miometrial profunda.

Cuando nos centramos en nuestro análisis de las diferencias entre la invasión miometrial profunda y la superficial, objetivamos que las pacientes con invasión miometrial profunda presentan de forma significativa entre 3 y 8 veces más riesgo de IELV que aquellas con infiltración miometrial superficial, datos que concuerdan con los obtenidos por Hanh y cols. [52] en su serie retrospectiva con un total de 438 carcinomas epiteliales de endometrio.

Además, cuando estratificamos por tipo histológico, destaca que la asociación entre la infiltración miometrial profunda y la presencia de IELV mantiene la significación estadística para ambos tipos histológicos, de manera que tanto los carcinomas tipo 2 como los carcinomas tipo 1 con invasión miometrial profunda presentan más riesgo de IELV que aquellos con infiltración miometrial superficial, reportándose una odds ratio, respectivamente, del 1,9 y 5,6. Sumado a esto, vemos que en los carcinomas endometrioides esta diferencia se mantiene significativa independientemente del grado histológico y de la localización del tumor. Este hecho pone de manifiesto la íntima relación existente entre la IELV y la profundidad de la invasión miometrial. Para algunos autores ambos procesos son indivisibles, de manera que la IELV condiciona la capacidad de progresión por parte del tumor en el miometrio y justificaría la alta capacidad de producir metástasis linfáticas de los tumores con infiltración miometrial profunda.

El análisis realizado no permite establecer si esta hipótesis es cierta, de manera que no podemos determinar si es la IELV la que condiciona mayor infiltración miometrial y/o mayor grado histológico, o viceversa. No obstante, queda de manifiesto que la IELV se asocia íntimamente con las principales características histopatológicas consideradas de

riesgo en el carcinoma de endometrio, siendo complejo establecer si existe una relación de causa-efecto entre estos factores y la IELV, a pesar de que los datos apunten a ello.

En consecuencia, encontramos que los tumores con IELV presentan un perfil de comportamiento, a priori, más agresivo que aquellos sin IELV. Acorde con ello, en nuestras pacientes, los tumores con IELV han presentado de manera significativa mayor extensión de la enfermedad al diagnóstico, con un porcentaje de tumores en estadio localmente avanzado (II-IV) superior al de tumores sin IELV (46,7% vs. 11,6%) y niveles séricos medios de Ca 125 prequirúrgico por encima del valor umbral patológico (84,8 mU/ml vs. 30,5mU/ml), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas.

5.7. ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

La invasión de los vasos linfáticos por parte de células tumorales se constituye como uno de los pasos iniciales en la diseminación tumoral. Algunos autores, incluso, sugieren que la IELV debería estar presente en el 100% de los casos con diseminación linfática comprobada. Sin embargo, la incidencia reportada en la literatura de IELV en tumores con afectación ganglionar varía del 58 al 95% [42-46,50-54, 78, 86,89]. Teniendo en cuenta las limitaciones, ya comentadas, en el diagnóstico de la IELV, es probable que los casos con afectación ganglionar y ausencia de IELV, se deban más a infraestimaciones diagnósticas que a una ausencia de invasión linfática real.

En nuestra serie de pacientes, el 82,4% de los casos con afectación ganglionar pélvica y el 81,2% de los casos con afectación paraaórtica presentaron IELV. Así mismo, y

acorde con lo reportado por la mayoría de los autores, en las pacientes con IELV se objetivó de forma significativa mayor incidencia de metástasis ganglionares tanto pélvicas (30,4% vs 5,5%, $p < 0,001$) [40, 42-46,50-54, 78, 86,89] como paraaórticas (39,4% vs 8,8%, $p = 0,003$) [37, 46, 47,49].

En 1987, Creasman ya describía una proporción de metástasis pélvicas y paraaórticas significativamente mayor en los tumores con “afectación del espacio capilar” (27% vs 7%, $p = 0,001$) [40]. Vaizoglu obtiene un 35,5% de metástasis ganglionares en tumores con IELV frente al 2% de los tumores sin IELV ($p < 0,001$) [46]. Hahn y cols. reportan incidencias, respectivamente, del 35% y del 3,6% ($p < 0,001$). Datos que concuerdan con los obtenidos en nuestra serie [52].

En el modelo de regresión lineal multivariante (**Tabla 69**) realizado en nuestra serie, se ha objetivado que los tumores con IELV presentan entre 1,8 y 13 veces más riesgo de afectación ganglionar pélvica que aquellos sin IELV, constituyéndose como un factor de riesgo independiente para la presencia de metástasis ganglionares tras ser ajustado por el subtipo histológico, del grado de diferenciación tumoral, la profundidad de invasión miometrial y la afectación del estroma cervical. Estos datos concuerdan con los obtenidos por otros autores [43-46,50].

Jorge y cols. [50] concluyen que en tumores de estirpe endometrioide, la IELV se asocia con 3-16 veces más riesgo de afectación ganglionar pélvica, siendo un factor de riesgo independiente tanto en tumores con invasión miometrial menor del 50% como en tumores con mayor invasión miometrial. Para Briet y cols. [43], el riesgo de afectación ganglionar es 5 veces mayor en pacientes con IELV. En el análisis realizado por Zhang y

cols. [45] con un total de 621 carcinomas endometrioides con cirugía de estadificación parcial o completa, tanto la IELV como la invasión miometrial profunda también se constituyeron como los únicos factores independientes asociados a la presencia de metástasis ganglionares, tras ser ajustados por la edad al diagnóstico, el grado histológico y la afectación del estroma cervical. Este autor objetiva que la combinación de la IELV y la invasión miometrial profunda muestra un VPN del 97.3% y una especificidad del 89.1% para la detección de metástasis ganglionares. Datos que concuerdan con lo publicado por la mayoría de los autores [43, 45,46]

Además, en nuestra serie de pacientes, la IELV se asoció de manera significativa con mayor incidencia de afectación ganglionar paraaórtica (81,2% vs. 18,75%, $p=0,003$). Para varios autores la presencia de IELV se constituye como un factor predictivo independiente de metástasis ganglionares paraaórticas, tanto aisladas como en el contexto de afectación ganglionar pélvica [37,46-49]. Para Vainzoglu [46] y Chang [47] la IELV es el único factor de riesgo independiente de afectación paraaórtica. En nuestra serie, no se ha podido realizar un modelo de ajuste que nos permita establecer la IELV como un factor de riesgo independiente para la afectación ganglionar paraaórtica, debido a no contar con un número suficiente de linfadenectomías paraaórticas realizadas. No obstante, probablemente con un tamaño muestral mayor hubiésemos obtenido resultados similares a los reportados por estos autores.

Por lo tanto, según nuestros datos, la IELV se constituye como uno de los factores de riesgo independiente más importante de afectación ganglionar pélvica, equiparándose su capacidad predictiva a la del subtipo histológico no endometrioide y la infiltración miometrial profunda. Consideramos ésta una de las conclusiones más relevantes obtenidas

en esta tesis doctoral, ya que establece una modificación clara en las indicaciones establecidas en nuestro protocolo interno para la realización de cirugía de estadificación completa. Hasta la fecha, la realización de linfadenectomía en pacientes sin ganglios macroscópicamente sospechosos, estaba limitada a los tumores de estirpe no endometriode, y a los tumores endometrioides pobremente diferenciados (G3) y/o con infiltración miometrial profunda y/o con afectación cervical. Los resultados obtenidos en el presente análisis, establecen que estas indicaciones deben extenderse a los tumores que presenten IELV independientemente del subtipo histológico, el grado tumoral, la profundidad de invasión miometrial o la afectación cervical.

Acorde con esta premisa, la reciente oncoguía publicada por la SEGO en Noviembre 2016, modifica las indicaciones previas de la linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo, de manera que, cualquier paciente con IELV, independientemente del grado histológico o la profundidad de invasión miometrial, queda sistemáticamente clasificada como paciente de riesgo intermedio-alto y es candidata a cirugía de estadificación completa o, en su defecto, a recibir tratamiento adyuvante.

En consecuencia, el conocimiento prequirúrgico o intraoperatorio, de la presencia/ ausencia de IELV se convierte en una pieza clave para la correcta estadificación quirúrgica en el carcinoma de endometrio. Desafortunadamente, es poco habitual conocer la posible afectación del espacio linfovascular en la biopsia prequirúrgica, estando limitada la toma de decisiones en base a este parámetro al estudio histopatológico intraoperatorio o al definitivo. El análisis intraoperatorio de la IELV no es la práctica habitual, ya que, debido a la complejidad del diagnóstico, la concordancia descrita entre el estudio intraoperatorio y el definitivo de este parámetro es baja, situándose en torno al 68% [92,162]. Este hecho

obligaría, bien a un mayor entrenamiento en la detección de IELV en el estudio intraoperatorio o bien a intentar establecer factores predictivos de afectación del espacio linfovascular que sean independientes de la profundidad de invasión miometrial o el grado histológico.

Con este objetivo, de entre todos los factores que podemos determinar tanto en el estudio prequirúrgico como intraoperatorio, existen dos que destacan sobre el resto: el tamaño tumoral y la afectación del tercio uterino inferior.

Laufer y cols. [92] proponen emplear el tamaño tumoral como marcador subrogado intraoperatorio de presencia de la IELV. Realizan un estudio retrospectivo analizando la asociación existente entre el tamaño tumoral intraoperatorio y la infiltración miometrial, la IELV, la afectación del segmento uterino inferior y el grado histológico. Objetivan que el hallazgo de un tamaño tumoral mayor de 2 cm en el estudio intraoperatorio se correlaciona de manera significativa e independiente con la presencia de IELV, reportando una odds ratio en el análisis multivariante de 2,51. Acorde con estos autores, en nuestra serie hemos objetivado que los tumores endometrioides con tamaño tumoral mayor de 20 mm, presentan de forma significativa entre 1,14 y 6 veces más riesgo de IELV, siendo esta relación independiente de la invasión miometrial profunda y el grado histológico.

Así mismo, algunos autores han establecido una relación significativa entre la presencia de IELV y la afectación del segmento uterino inferior (LUS), hecho que puede explicarse por la riqueza de vasos linfáticos en este nivel (**Tabla 15** del apartado 1.8.4.6 de la introducción). Brown [113] analiza un total de 147 tumores confinados a útero, objetivando que la incidencia de IELV es, de forma significativa, mayor en tumores con

afectación del LUS (38% vs. 17%, $p=0,006$) que aquellos que afectan al fondo uterino. Gerner [110] también objetiva mayor incidencia de IELV en los tumores asentados en el LUS que aquellos en el fondo uterino (10,4% vs. 4,3%, $p<0,001$). No obstante, la evaluación tanto anatomopatológica como por técnicas de imagen de la afectación de LUS es compleja. La afectación del tercio inferior del útero podría considerarse una aproximación de esta medida histológica, más sencilla de analizar y más fácilmente reconocible por técnicas de imagen. En el análisis realizado en nuestra serie, se objetiva que los tumores endometrioides que afectan el tercio uterino inferior presentan de manera significativa entre 2,6 y 10 veces más riesgo de IELV, siendo este efecto independiente de la invasión miometrial profunda y el grado histológico.

Por lo tanto, ambos parámetros, el tamaño tumoral mayor de 20 mm o la afectación del tercio inferior del útero, aunque han sido pobremente estudiados en la literatura, podrían ser empleados, en base a nuestros resultados, como marcadores indirectos de presencia de IELV. De manera que, en aquellos tumores que presenten alguna de estas características y se desconozca el estado del espacio linfovascular estaría indicada la realización de cirugía de estadificación quirúrgica completa.

En nuestro análisis, la correlación entre la IELV y ambos parámetros ha sido establecida con el resultado anatomopatológico definitivo. No obstante, los dos pueden ser estimados tanto en el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica como con las técnicas de imagen empleadas de rutina en el estudio prequirúrgico de pacientes con carcinoma de endometrio. Kumar y cols. [109] describen un acuerdo del tamaño tumoral entre el estudio intraoperatorio y el definitivo cercano al 100% y superior al objetivado para la invasión miometrial (97%), el grado histológico (98%) y tipo histológico (86%). Varios autores han

reportado una alta eficacia de la RMN en la predicción del tamaño tumoral en el caso de los carcinomas de endometrio [169-171]. Acorde con ello en nuestra serie, el tamaño medio obtenido en el estudio histopatológico definitivo se aproxima bastante al objetivado en el estudio de extensión por pruebas de imagen (34,4mm vs. 30,8mm). No ha sido reportado ningún trabajo sobre la eficacia de esta técnica en la estimación de la afectación del tercio inferior del útero y su correlación con el estudio anatomopatológico. Esta podría ser una nueva vía de investigación para la estimación prequirúrgica de la afectación ganglionar en el carcinoma de endometrio.

5.8. ANÁLISIS DEL PATRÓN DE RECIDIVA EN TUMORES CON INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR

Como fue presentado en la **Tabla 16** del apartado 1.8.5 de la introducción, las tasas de recidiva descritas en la literatura en pacientes con tumores con IELV varían entre el 22 y el 39%. No obstante, el patrón de recidiva en estas pacientes, en términos de localización y distribución temporal, ha sido pobremente estudiado por otros autores, habiendo sido reportados exclusivamente dos trabajos en la literatura [80,104].

En nuestra serie, tras una mediana de seguimiento de 34 meses, el 31,3% de las pacientes con IELV presentaron una recidiva tumoral, siendo más frecuente la localización a distancia (89%). En la serie retrospectiva con un total de 131 pacientes con tumores con IELV analizada por Simpkins [80], tras un seguimiento medio de 4 años, la tasa de recidiva obtenida fue del 23%, siendo, de nuevo, más frecuente las recidivas a distancia. De forma análoga, Mahdi [104] reporta una tasa de recidiva del 21% en su serie retrospectiva con un

total de 148 pacientes con tumores con IELV, teniendo lugar el 53% de las recidivas a distancia.

No obstante, en nuestra serie de pacientes con IELV el porcentaje de recidivas locales ha sido bastante inferior a la reportada por Simpkins y Mahdi, respectivamente, del 11%, del 40% y del 47,4%. Si analizamos el tratamiento administrado a las pacientes, objetivamos que, de forma paralela, la proporción de pacientes que han recibido radioterapia ha sido mayor en nuestra serie, respectivamente, del 86,7%, del 65, 6% y del 52,6%. De esta manera, se intuye que el empleo incrementado de radioterapia en nuestra serie ha podido condicionar también un mayor control local de la enfermedad. En base a ello, y como era de esperar, en los análisis de supervivencia realizados, la IELV no se ha constituido como un factor determinante de la supervivencia libre de enfermedad local en nuestra serie de pacientes, habiéndose comportado exclusivamente como un factor modificador de riesgo en la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

Acorde con esta premisa, en el análisis de factores asociados a la recidiva vaginal publicado por Mariani en el año 2005 [71], la IELV se constituyó como factor de riesgo de recidiva local solo en el subgrupo de pacientes que no había recibido tratamiento adyuvante con radioterapia. Del mismo modo, en la serie retrospectiva de 355 pacientes tratadas con cirugía de estadificación quirúrgica completa y tratamiento adyuvante con quimioterapia (sin radioterapia), Fujimoto [74] objetiva que la IELV sí se establece como factor de riesgo de recidiva local. Por lo que, podríamos concluir que los tumores con IELV se asocian fundamentalmente al desarrollo de recidivas a distancia, especialmente en aquellas pacientes en las que se ha administrado tratamiento adyuvante con radioterapia pélvica y/o vaginal

5.9. ANÁLISIS DE LA INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

El carcinoma de endometrio se considera una enfermedad con un pronóstico favorable cuando se diagnostica en estadios iniciales. Sin embargo, tal y como se ha comentado, cuando la enfermedad está diseminada o tiene lugar una recidiva tras el tratamiento primario, este pronóstico se ensombrece.

Son varios los autores que han intentado establecer los factores que condicionan tanto la diseminación tumoral temprana como la aparición de recidivas en el carcinoma de endometrio. El objetivo principal de todos ellos es determinar criterios de riesgo que nos permitan generar grupos de pacientes de moderado-alto riesgo que se beneficien de un tratamiento más exhaustivo, a la par que disminuir las tasas de morbilidad y de efectos secundarios en pacientes de bajo riesgo, candidatas a tratamientos menos agresivos.

En este contexto, la edad al diagnóstico, el tipo y grado histológico, la infiltración miometrial profunda, la afectación del estroma cervical, el tamaño tumoral, la afectación del segmento uterino inferior y la IELV han sido propuestos como factores determinantes del pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la íntima relación existente entre ellos, complica enormemente determinar el efecto independiente de cada uno. En consecuencia, revisando la literatura, es prácticamente imposible establecer un consenso sobre cuál/es de estos factores son los que realmente presentan mayor importancia en el pronóstico de las pacientes con carcinoma epitelial de endometrio.

La afectación del espacio linfovascular actualmente se constituye como uno de los factores de riesgo emergentes en el carcinoma de endometrio. Como ya se ha comentado, son varios los autores que han establecido una relación entre la IELV y mayor riesgo de afectación ganglionar, mayores tasas de recidiva y menores tasas de supervivencia global. La tasas de recidiva reportadas en la literatura en pacientes con IELV varían entre el 2 % y el 39% mientras que en los tumores sin IELV se sitúan entre el 11% y el 20% [70-75,84]. De forma paralela, la supervivencia libre de enfermedad estimada a los cinco años descrita en la literatura varía del 50% al 75% para tumores con IELV frente al 75%-96% en tumores sin IELV, con tasas de supervivencia global reportadas que se sitúan, respectivamente entre el 60-85% y entre el 86% - 97% [52, 70-75,84]

Acorde con estos datos, en nuestra serie de pacientes, tanto la SLR como la SG estimadas a los cinco años han sido significativamente menores en las pacientes con tumores con IELV que en aquellas sin IELV, respectivamente, del 65% frente al 75,5% y del 74,6% frente al 86,4%. De manera que, en el análisis univariante realizado, las pacientes con IELV han presentado 1,65 veces mayor riesgo de recidiva y 1,71 veces mayor riesgo de mortalidad. Constituyéndose, por tanto, la IELV como un factor pronóstico a considerar en el carcinoma de endometrio.

Sin embargo, el valor de la IELV como factor de riesgo independiente es más controvertido. Probablemente por este motivo la IELV no ha sido durante años uno de los parámetros incluido de forma sistemática en las clasificaciones de riesgo de algunos de los grupos de trabajo y guías de manejo del carcinoma de endometrio más relevantes [5,26130]

Con el objetivo de establecer el papel de la IELV como factor pronóstico independiente del carcinoma de endometrio, en la presente tesis doctoral hemos realizado un análisis multivariante de ajuste para el efecto de la IELV en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. El número de eventos obtenidos (recidiva o mortalidad), limita la cantidad de variables que podemos incluir en el modelo de ajuste multivariante. Por ello, hemos analizado en un primer paso, la influencia relativa de los potenciales confusores para la IELV en el valor de riesgo obtenido en el análisis univariante.

En nuestra serie, los principales modificadores de riesgo de la IELV tanto para la supervivencia libre de enfermedad como para la supervivencia global han sido el tamaño tumoral, el estadio tumoral definitivo (incluyendo afectación del estroma cervical y afectación ganglionar), la afectación del segmento uterino inferior, el grado y tipo histológico definitivo, la infiltración miometrial profunda y el tratamiento adyuvante. A excepción del tamaño tumoral y el tratamiento adyuvante, todos han sido incluidos en el modelo multivariante. Tras ajustar el valor de la IELV en el análisis multivariante, objetivamos que la IELV pierde la significación estadística como factor de riesgo en el carcinoma de endometrio. Por lo tanto, en el análisis realizado con un total de 327 pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio, la IELV no se ha comportado como un factor de riesgo independiente del estadio tumoral, la infiltración miometrial profunda, el tipo , el grado histológico y la afectación del tercio inferior del útero para la recidiva ni para la mortalidad.

Acorde con este resultado, son varios los autores que, incluyendo una serie similar de pacientes, tras realizar el ajuste de la IELV como factor pronóstico, por potenciales

factores de confusión similares a los empleados en nuestra serie, obtienen resultados superponibles [50,52, 81, 82,99]

En el año 2013, Hanh [52] realiza un estudio equiparable al nuestro, con un total de 438 carcinomas epiteliales de endometrio con cirugía de estadificación parcial o completa, obteniendo una incidencia de IELV de 37%. De forma análoga, las pacientes con IELV presentaron menores tasas de SLR y de SG que aquellas sin IELV (respectivamente, 78,5% vs 95,3% y 76% vs 95,6 %). Sin embargo, tras ajustar el valor pronóstico de la IELV en un modelo multivariante incluyendo las variables grado histológico, estadio tumoral, tipo histológico, afectación ganglionar, invasión miometrial profunda y el tratamiento adyuvante, la IELV perdía la significación estadística como factor de riesgo independiente, reportando un HR para la SG del 1,23 ($p=0,7$) y para SLR de 1,43 ($p=0,4$), resultados superponibles a los obtenidos en nuestra serie. Estos autores concluyen que el valor de la IELV como factor pronóstico en el carcinoma de endometrio está determinado por el riesgo incrementado y significativo de afectación ganglionar en estos tumores, discutiendo su valor como factor pronóstico independiente en los estadios iniciales.

Los resultados obtenidos por Jorge y cols. [50] y los reportados por Known y cols. [81] refuerzan la teoría propuesta por Hanh. Ambos autores analizan el valor de la IELV como factor predictivo de metástasis ganglionares y como factor de riesgo de mortalidad en carcinomas endometrioides. Para ambos la IELV es un factor de riesgo independiente de afectación ganglionar, sin embargo, tras estratificar su valor pronóstico según la afectación ganglionar, la IELV no se comporta como factor de riesgo para la mortalidad. Así mismo, en carcinomas endometrioides de alto grado con cirugía de estadificación quirúrgica completa, Wang y cols. [161] objetivan que la IELV no se comporta como factor

pronóstico independiente para la recidiva y la mortalidad, tras ser ajustado por la infiltración miometrial profunda y la afectación ganglionar.

En resumen, basándonos en resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes y en los reportados por otros autores, la IELV parece no comportarse como factor pronóstico independiente cuando se ajusta su influencia para la recidiva y mortalidad en análisis multivariantes que tienen en cuenta el estadio al diagnóstico y/o la afectación ganglionar. Este hecho refuerza la indicación, ya comentada, de realizar cirugía de estadificación completa en tumores que presentan IELV, siendo cuestionable la administración de tratamiento adyuvante en los casos que no exista afectación ganglionar.

Los resultados del análisis del GOG publicados por Zaino y cols. [105] en 1996 ya ponían de manifiesto esta hipótesis. De manera que, en pacientes con estadio clínico I-II la IELV se comportaba como factor pronóstico independiente de mortalidad, reportando un riesgo significativo de 1,5 ($p=0,03$). Sin embargo, tras la estadificación quirúrgica, en pacientes con enfermedad confinada al útero (sin metástasis ganglionares), la IELV, tras ser controlada por el grado histológico y la profundidad de la invasión miometrial, perdía la significación estadística en el análisis multivariante ($p=0,3$) como factor pronóstico del carcinoma de endometrio. De forma análoga, tanto Zusterzell [126] como Zhan [82] y como Rasol [88] objetivan que en carcinomas endometrioides de alto riesgo (grado 3, infiltración miometrial profunda y/o afectación cervical), con cirugía de estadificación completa y sin afectación ganglionar, la IELV no se comporta como factor pronóstico independiente tras ser controlado por potenciales confusores como la edad al diagnóstico o la infiltración miometrial profunda.

Al hilo de esta argumentación, recientemente Neal y cols. [173] publican un estudio retrospectivo con un total de 205 pacientes con cirugía de estadificación quirúrgica completa, analizando de la influencia de la IELV como factor pronóstico en pacientes con carcinoma de endometrio sin afectación ganglionar. Para estos autores los tumores con IELV disminuyen de forma significativa tanto la SLR como la SG. Sin embargo, tras ajustar su valor por potenciales factores de confusión (edad, raza, estadio y tipo histológico), la IELV, de nuevo, pierde la significación estadística como factor de riesgo independiente. Concluyen, por tanto, que en pacientes con IELV sin otros factores de riesgo y sin afectación ganglionar no estaría indicada la administración de tratamiento adyuvante.

No obstante, otros autores sí han establecido la presencia de IELV como factor pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio en estadios iniciales [55,77, 84, 93,94]. Para Gerner y cols. [77] la IELV es un factor de riesgo independiente de mortalidad, reportando un HR de 2.0 (95%IC 1,1-3,8, p=0,003) para SG. De forma análoga, en pacientes con ganglios negativos Weinberg [94] obtiene la IELV como factor de riesgo independiente de recidiva, tras ser ajustado por edad, invasión miometrial e invasión cervical. Así mismo, para Bendifallah [55,84, 93], la IELV se constituye como modificador de riesgo de recidiva y mortalidad tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo.

Es imprescindible señalar que, todos estos resultados han sido extraídos de análisis retrospectivos en los que no se ha aleatorizado el tratamiento adyuvante según la IELV. De manera que, probablemente, la diferencias reportadas entre unos autores y otros puedan estar condicionadas por los protocolos de adyuvancia administrados y, por lo tanto, deben ser valorados con cautela. En nuestra serie, el 87,5% de las pacientes con IELV han

recibido alguna modalidad de tratamiento frente al 48,3% de las pacientes sin IELV, siendo la diferencia estadísticamente significativa. El 51,7% de ellas han recibido radioterapia, el 5,8% quimioterapia, y el 29,2% una combinación de ambas. De forma análoga, en el análisis de Rasol [88], el 80% de las pacientes con IELV recibieron radioterapia. En la serie reportada por Neal [173], las pacientes con IELV también recibieron con mayor frecuencia tratamiento adyuvante que aquellas sin IELV (58% vs. 30%, $p=0,01$). Zurestell [126] administra radioterapia al 75% de sus pacientes y quimioterapia al 4%. Sin embargo, la administración de tratamiento adyuvante en la serie de Weinberg [94] y Gerner [77] fue bastante menor, de manera que, respectivamente, recibieron radioterapia el 5,7% y el 30%. Estas diferencias, permiten intuir que, en las pacientes que no reciben tratamiento adyuvante la IELV podría estar actuando como factor de riesgo independiente. En el análisis realizado por Bosse y cols. [76] con un total de 1141 pacientes procedentes de los estudios PORTEC-1 y PORTEC-2, se establece que el riesgo de recidiva en pacientes con IELV marcada tratadas con radioterapia externa pélvica se reduce al 5% frente al 25-30% de las pacientes con IELV marcada que no reciben tratamiento adyuvante.

Basándonos en los resultados obtenidos del análisis de nuestra muestra y de las conclusiones aportadas por otros autores que analizan la influencia de la IELV en la supervivencia del carcinoma de endometrio, consideramos que la intensificación del tratamiento adyuvante en nuestras pacientes puede haber enmascarado el papel de la IELV como factor pronóstico independiente, especialmente en pacientes de moderado-alto riesgo de recidiva o en aquellas en las que la cirugía no ha sido completa y se ha administrado adyuvancia por este motivo. En consecuencia, no podemos afirmar, de forma incuestionable, que en nuestras pacientes la administración de tratamiento adyuvante no

esté indicada aún en los casos en los que se haya realizado cirugía de estadificación quirúrgica completa, pudiendo ser esta una posible línea de investigación futura en el carcinoma de endometrio, no explorada hasta la fecha.

Debido a esta limitación, nos parece interesante analizar el valor de la IELV en pacientes consideradas de bajo riesgo de recidiva. Como ya ha sido comentado, en base a nuestro protocolo, y hasta la fecha, la IELV no se ha constituido como un factor a tener en cuenta para la indicación de cirugía de estadificación quirúrgica completa, de manera que en pacientes consideradas de bajo riesgo (estadio IA G1-G2), la presencia de IELV no ha modificado la indicación de linfadenectomía ni ha supuesto un motivo para la re-estadificación quirúrgica. Así mismo, a priori, la IELV aislada no se ha constituido como un factor determinante en la administración de tratamiento adyuvante en estas pacientes.

En el análisis de subgrupos realizado, se objetiva que en las pacientes consideradas de bajo riesgo tanto la SLR como la SG estimada son menores cuando existe IELV, habiéndose obtenido una tasa estimada a los cinco años del 60% para la SLR y del 53% para la SG en pacientes de bajo riesgo con IELV frente a, respectivamente, un 86% y un 87% en pacientes de bajo riesgo sin esta característica. Las diferencias objetivadas no han alcanzado la significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes de bajo riesgo con IELV incluida en esta serie, sin embargo, consideramos son clínicamente relevantes. Recientemente, ha sido publicado un trabajo de la MD. Anderson, que incluye un total de 244 pacientes con carcinomas endometrioides grado histológico 1-2 e infiltración miometrial superficial tratadas con cirugía de estadificación incompleta (sin linfadenectomía), que analiza la influencia de la IELV como factor pronóstico. De forma análoga, establecen que cuando existe IELV, tanto SLR como la SG disminuyen, con una

tasa de SLR del 62,8% en pacientes con IELV frente al 93,7% en pacientes sin IELV y una tasa de SG, respectivamente, del 97,2% y del 82,7%, alcanzando las diferencias la significación estadística en este trabajo [141].

Basándonos en el perfil de evolución de nuestras pacientes y en los resultados reportados por estos autores, podríamos establecer que, en pacientes consideradas tradicionalmente de bajo riesgo, la presencia de IELV ensombrece el pronóstico. El presente estudio nos permite teorizar sobre las causas por las que las pacientes consideradas de bajo riesgo presentan menores tiempos de supervivencia libre de recidiva y global cuando existe IELV aunque no podamos obtener conclusiones definitivas. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el análisis comparativo de las características tumorales primarias y la extensión de la enfermedad, y basándonos en las conclusiones extraídas de la literatura, consideramos que probablemente, hasta la fecha, se haya infraestimado la extensión real de la enfermedad en estas pacientes, incurriendo en tratamientos quirúrgicos y/o adyuvantes insuficientes. Acorde con esta hipótesis, tal y como ya se ha comentado, las directrices para el tratamiento del carcinoma de endometrio establecidas y modificadas recientemente por la ESGO y la SEGO, estipulan que en pacientes de bajo riesgo con IELV se debe realizar en primera instancia, cirugía de estadificación quirúrgica completa o, en su defecto, administrar radioterapia pélvica externa con el objetivo de disminuir el riesgo de recidiva.

Por lo tanto, como resumen de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral y contrastados con la literatura, establecemos que la presencia de IELV se constituye como un factor de riesgo a tener en cuenta en el carcinoma de endometrio, siendo un fuerte

indicador para la realización de cirugía de estadificación completa aun en ausencia de otros factores de riesgo conocidos. No obstante, en nuestra serie de pacientes, no se ha constituido como un factor pronóstico independiente del subtipo histológico, el grado tumoral, la infiltración miometrial profunda o el estadio tumoral avanzado para los tiempos de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Consideramos que este resultado puede ser explicado mediante la hipótesis, propuesta también por otros autores, de que en pacientes con enfermedad extendida, la IELV no se constituye como un factor pronóstico independiente, estableciéndose exclusivamente como factor de riesgo de diseminación tumoral temprana y siendo imprescindible la correcta estadificación quirúrgica en pacientes con tumores con IELV confirmada. No obstante, la intensificación de tratamiento adyuvante en nuestras pacientes, especialmente con el empleo de radioterapia, puede haber enmascarado el efecto real de la IELV en pacientes con enfermedad diseminada, no pudiendo concluir de manera fehaciente que en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio e IELV, en ausencia de otros factores de riesgo y habiéndose descartado la afectación ganglionar, no sea necesaria la administración de tratamiento adyuvante.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Las pacientes con carcinoma epitelial de endometrio con Invasión del Espacio Linfovascular diagnosticado mediante tinción con hematoxilina eosina presentan de forma estadísticamente significativa mayores tasas de recidiva, menores tasas estimadas de supervivencia libre de recidiva a distancia y menores tasas estimadas de supervivencia global.
2. Tras ser ajustado por las variables estadio tumoral, infiltración miometrial profunda, subtipo histológico no endometriode, grado histológico pobremente diferenciado (G3) y afectación del tercio inferior del útero, la invasión del espacio linfovascular NO se constituye como un factor de riesgo independiente para la recidiva (total ni a distancia) ni para la mortalidad en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio,
3. Las recidivas del carcinoma epitelial de endometrio se localizan principalmente a distancia, especialmente en pacientes con tumores con invasión del espacio linfovascular. El diagnóstico de la recidiva tumoral tiene lugar fundamentalmente en los tres primeros años tras el tratamiento primario, diagnosticándose más precozmente las recidivas que acontecen a nivel de cúpula vaginal y/o pelvis.

4. Los factores que actúan como modificadores del efecto de la Invasión del Espacio Linfovascular en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en pacientes con carcinoma epitelial de endometrio son: el estadio tumoral avanzado, el tamaño tumoral mayor o igual a 20 mm, el subtipo histológico no endometriode, el grado histológico pobremente diferenciado, el tratamiento adyuvante, la infiltración miometrial profunda, la afectación del tercio inferior del útero y/o la afectación del estroma cervical.

5. La incidencia de la Invasión del Espacio Linfovascular diagnosticada mediante tinción con hematoxilina eosina está fundamentalmente condicionada por las características tumorales primarias. De manera que:
 - 5.1. Los tumores de estirpe no endometriode (serosos y células claras), aquellos con infiltración tumoral profunda en el miometrio y aquellos con afectación del estroma cervical presentan de forma significativa e independiente mayores tasas de Invasión del Espacio Linfovascular.
 - 5.2. En los tumores de estirpe endometriode, la incidencia de IELV es mayor conforme mayor es el grado histológico, mayor es el tamaño tumoral y si existe afectación de tercio inferior del útero. La asociación con el tamaño y la localización tumoral es independiente de la profundidad de invasión miometrial y el grado histológico.

6. La Invasión del Espacio Linfovascular diagnosticada con tinción con hematoxilina eosina se asocia de forma significativa con la presencia de metástasis ganglionares pélvicas. Esta asociación es independiente de la profundidad de la infiltración

miometrial, del subtipo histológico, el grado de diferenciación tumoral y la invasión del estroma cervical.

7. En pacientes clásicamente consideradas de bajo riesgo (tumores endometrioides con ausencia de infiltración miometrial o infiltración miometrial superficial y grado histológico 1-2) el diagnóstico mediante tinción con hematoxilina eosina de Invasión del Espacio Linfovascular se constituye como un fuerte indicador de presencia de metástasis ganglionares y obliga a la estadificación quirúrgica completa.

8. Tanto el tamaño tumoral mayor o igual a 20 mm como la afectación tumoral del tercio inferior del útero podrían ser empleados como marcadores subrogados de la presencia de Invasión del Espacio Linfovascular, en carcinomas endometrioides, influyendo de manera directa en la programación y realización de cirugía de estadificación quirúrgica completa. Ambos parámetros podrían ser evaluados prequirúrgicamente con técnicas de imagen empleadas de rutina en el estudio de extensión prequirúrgico de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio, como son la Resonancia Magnética y la histeroscopia diagnóstica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2012. Sitio de internet: <http://gco.iarc.fr/today>.
2. Morice P, Leary A, Creutzberg N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016; 387: 1094-108
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (6):1374-403.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 132(5):1133-45.
5. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2010.
6. Kaaks R, Lukanova A, Kurze MS. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
8. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794-8.
9. Kottarathil V, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. *Indian J Surg Oncol*. 2013; 4(1):37-47
10. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.
11. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
12. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2012; 38: 318-328
13. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus guidelines. ESMO- ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*. 2015; 117: 559-581
14. Vrachnis N; Lavazzo C; Iliodromiti Z, Sifakis S; Alexandrou A; Siristaditidis C et al. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet* (2016) 293:239-246.
15. Randall LM, Pothuri B. The genetic prediction of risk for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(1):10-6
16. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs. *World Health Organization*, 2014:126, 150.
17. Taylor RR, Zeller J, Libermann RW, et al. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999;74:3-6.
18. Lax S, Kurman RJ, Pizer ES, et al. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading

- and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201-1208
19. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15: e268–78
 20. Matias-Guiu X, Davidson B Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch.* 2014; 464:315–331
 21. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(7):1231-6.
 22. Mauland KK, Wik E, Salvesen HB. Clinical Value of DNA Content Assessment in Endometrial Cancer . *Cytometry Part B,* 2014; 86B: 154–163
 23. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.
 24. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
 25. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: as systematic review ant meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116: 160-7
 26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2016.
 27. Hsuan S, Huang L, Huang KG, Yen CF, Han CM, Lee CL. Accuracy of hysteroscopic biopsy, compared to dilation and curettage as predictivo of final pathology in patients with endometrial cancer. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2015; 54: 757-760.
 28. Di Cello A, Rania E , Zuccala V, Venturella R , Mocciaro R , Zullo F, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology.*2015; 194: 153-160.
 29. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M , Ballester M et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Sur Oncol.* 2016; 25: 370-377
 30. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di Venere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assesing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;78:628-31
 31. Perez-Sanchez C, Colas E, Cabrera S, Falcon O, Sanchez-del-Rio A, Garcia E et al. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int. J Cancer.* 2013; 133: 2383–2391
 32. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 1;23(16):3668-75
 33. Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Lymphadenectomy in Endometrioid Uterine Cancer Staging How Many Lymph Nodes Are Enough? A Study of 11,443 Patients. *Cancer* 2007;109:2454-60
 34. Kim TH, Kim HS, Kim T, Chang S, Kim D, Ryu Set al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate-or high-risk groups of endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis. *Gynecol Oncol.* 2016; 141:440-46

35. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.e1-e6.
36. Kim HS, Suh DH, Kim M, Chung HH, Park NH, Song ys. Systematic Lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: A meta- analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(5): 405-12
37. Morrow P, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley H, 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; 40: 55-65
38. Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009; 373: 125-136
39. Benedetti P, Basile S, Maneschi F. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1707-1716
40. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer, GOG033. *Cancer* 1987;60:2035-41
41. 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
42. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Seok-Mo K, 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; 87(3): 243-6.
43. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJE, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:799-804.
44. Akbayir O, Corbacioglu A, Goksedef BP, Numanoglu C, Akca A, Guraslan H, et al. The novel criteria for predicting pelvic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):400-3.
45. Zhang C, Wang C, Feng W. Clinicopathological risk factors for pelvic lymph node metastasis in clinical early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:1373-7.
46. Vaizoglu F, Yuce K, Salman MC, Basaran D, Calis P, Ozgul N, et al. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictive of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1391-7.
47. Chang SJ, Kong TW, Kim WY, Yoo SC, Yoon JH, Chang KH, et al. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(1): 58-64.
48. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol*. 2004;92:833-8.
49. Nomura H, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Suzuki A, Tamada Y, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:799-804
50. Jorge S, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Huang Y, Hu JC et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 140: 387-393

51. Pollom EL, Christopher MJ, Conklin MJ, Eyben R, Folkins A, Kidd E. Nomogram to predict risk of lymph node metastases in patients with endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathology*. 2015; 0: 1-7
52. Hahn H, Lee I, Kim T, Lee K, Shim J, Kim J et al. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *ANZJOG*.2013; 53: 293-297.
53. Koskas M, Bassot K, Graesslin O, Aristizabal P, Barranger E, Clavel-Chapelon F, et al. Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129:292–7.
54. Solmaz U, Mat E, Dereli M, Turan V, Gungordu K, Hasdemir P et al. Lymphovascular space invasion and cervical stromal invasion are independent risk factors for nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Australian and New Zealand J Obstet Gynecol*. 2015; 55: 81-86
55. Bendifallah S, Canlorbe G, Laas E, Huguet F, Coutant C, Hudry D et al. A predictive model using histopathologic characteristics of early-stage type 1 endometrial cancer to identify patients at high risk for lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(13):4224-32
56. Walker JL, Piedmonte R, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic oncology group LAP2 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5331-5336
57. Walker JL, Piedmonte R, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy vs laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic oncology group LAP2 study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 695-700
58. 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*. 2004; 92 (3):744-751)
59. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybert M, Jobsen J, Warlam-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. *Lancet*. 2000; 355: 1404-11
60. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JF, Bell JG, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(1): 241–242.
61. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: An updated cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 1625-1634.
62. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
63. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:873–8.
64. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36–44.

65. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266–71.
66. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–33.
67. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422–31
68. Alexnader-Sefre F; Singh N; Ayhan A; Thomas JM; Jacobs IJ. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular invasion in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*2004;92:653-659.
69. Alexander-Sefre F, Nibbs R, Rafferty T, Ayhan A, Singh N, Jacobs I. Clinical value of immunohistochemically detected lymphatic and vascular invasions in clinically staged endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 (19): 1074-79.
70. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG and Podratz KC: Surgical stage I endometrial cancer: predictivos of distant failure and death. *Gynecol Oncol* . 2002; 87: 274-280.
71. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictivos of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:820–7
72. Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, Thomas NIG, Covens A, KhalifaMA. Lymphovascular invasion is a significant predictivo for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:912–7.
73. Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, Fanucchi A, Barsotti C, Cristofani R, et al. Patterns of failures in endometrial cancer: clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure. *Anticancer Res.* 2011; 31(10):3483–8
74. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):342–7.
75. Desrosiers L, Fadare O, xiau Z, Dresser K, Wang A. Lymphovascular space invasion does not predict vaginal relapses in stage I endometrioid adencoarcinoma of the endometrium. *Analys Diagnostic Pathology.* 2008; 12: 112-117
76. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015;51:1742–50.
77. Gerner O, Ben Arie A, Levy T, GdalevichM, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:644–7.
78. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:31–5.
79. Loizzi V, Cormio G, LorussoM, Latorre D, FalagarioM, Demitri P, et al. The impact of lymphovascular space invasion on recurrence and survival in patients with early stage endometrial cancer. *Eur J Cancer Care.* 2014;23(3):380–4.
80. Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:98–104.

81. Kwoun J, Feng Qiu F, Saskin R, Carey M. Are uterine risk factors more important than nodal status in predicting survival in endometrial cancer?. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:736-43
82. Gong-yi Z, Ling-ying W, Bin L, Man-ni H, Rong M, Xiao-guang L. Retrospective analysis of prognostic variables and clinical outcomes in surgically staged intermediate risk endometrial carcinoma. *Int J Obstet Gynecol.* 2013:309-316
83. 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;96:651-7.
84. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O et al. A Clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer ¿Impact of lymphovascular space invasion. *British J Cancer.* 2014; 110: 2640-46
85. Tejerizo A, Jiménez-López JS, Muñoz- González JL, Bartolomé-Sotillos S, Marqueta-Marqués L, López-González G et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *Onco Targets and Therapy.* 2013; 6: 1305-13
86. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Carcinoma of the lower uterine segment. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8:26-53
87. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG.* 2009;116:991-4.
88. Rasool N, Fader AN, Seamon L, Neubauer NL, Shahin FA, Alexander HA et al. Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: An analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2010; 116: 10-14
89. Boren T, Lea J, Kehoe S, Miller DS, Richardson D. Lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus with occult cervical involvement. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):43-6.
90. Tsuruchi N, Kaku T, Kamura T, Tsukamoto N, Tsuneyoshi M, Akazawa et al. The prognostic significance of Lymphovascular space invasion in Endometrial cancer when conventional hematoxylin and eosin staining is compared to immunohistochemical staining. *Gynecol Oncol.* 1995; 57: 307-312
91. Mannelqvist M, Stefansson I, Salvesen H, et al. Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2009;54:174Y183.
92. Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F. Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *Int J gynecol obstet.* 2013; 123: 142-145
93. Bendifallah S, Canlorbe G, Huguet F, Coutant C, Hudry D, Graesslin O et al. A Risk scoring system to determine recurrence in early-stage type 1 endometrial cancer: A french multicentre study. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 4239-45
94. Weinberg L, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate -to high risk early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23: 1438-1445
95. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger Ec, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer *Gynecol Oncol.* 2014. 133: 192-196.
96. Puljiz M, Puljiz Ž, Danolić D, Alvir I, Tomica D, Mamić I, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Med Glas.* 2013;10(2):288-92.

97. Alexander-Sefre F; Singh N; Ayhan A; Salveson HB; Wilbanks G; Jacobs IJ. Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 786-788.
98. Mohammed RA; Stewart GM; Gill MS; Green AR; Paish EC; Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. *Am J Surg Pathol.* 2007 (31): 1825-1833
99. Vandeput I, Vanhove T, Van Calster BV, Gorp TV, Moerman P, Verbist G et al. The use of lymph vessel markers to predict endometrial cancer outcome. *Int J gynecol Cancer.* 2010; 20:363-367
100. Logani S; Herdman AV; Little JV; Moller KA. Vascular "pseudoinvasion" in laparoscopic hysterectomy specimens: a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 560-565
101. Kitahara S; Walsh C; Frumovitz M; Malpica A; Silva EG. Vascular pseudoinvasion in laparoscopic hysterectomy specimens for endometrial carcinoma. A grossing artifact?. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33 (2): 298-303
102. Folkins AK, Nevadunsky NS, Saleemuddin A, Jarboe EA, Muto MG, Feltmate CM, et al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Mod Pathol.* 2010 Aug;23(8):1073-9
103. 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
104. Mahdi H; Munkarah A; Ali-Fehmi R; Woessener J; Shan SN; Moslemi-Kebria M. Tumor size an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292: 183-190
105. 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. 77: 1115-21
106. Clark LH, Soper JT. Endometrial Cancer and the role of lymphadenectomy. *Obstet Gynecol.* 2016; 71 (6): 353-60
107. Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293-302.
108. Canlorbe G; Bendifallah S; Laas E; Raimond E; Graesslin O; Hudry D et al. Tumor size, and additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: results of a french multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2016. 23: 171-177
109. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A-, Shah JP, Mahdi H, Morris R et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One* 2011; 6 (9): e21912
110. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: Results of a multicenter study. *EJSO.* 2009; 35: 865-869.
111. 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; 105:55-58. Lavie O, Urie L, Gdalevich M, Barak F, Peer G, Auslander R et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18:1079-1083.
112. 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; 105:55-58.

113. 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.
114. Song T, Lee JW, Choi CH, Kim TJ, Bae DS, Sung CO, et al. Ploidy and S-phase fraction are correlated with lymphovascular space invasion that is predictive of outcomes in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(6):590–7
115. 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.
116. Terada K, Mattson D, Goo D et al (2004) DNA aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1995:483–487
117. Fox H. Ploidy in gynaecological cancers. *Histopathology* 2005, 46, 121–129
118. Hogberg T, Fredstorp-Lidebring M, Alm P et al (2004) A prospective population-based management program including primary surgery and postoperative risk assessment by means of DNA ploidy and histopathology. Adjuvant radiotherapy is not necessary for the majority of patients with FIGO stage I-II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 14:437–45
119. Steiner E, Eicher O, Sagmüller J, Schmidt M, Pilch H, Tanner B et al. 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; 13: 197-203
120. Zhang Y; Zhao D; Gong C; Zhang F; He Ji; Zhang W et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* . 2015; 13:208
121. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, di Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymphovascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid type endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:1715–20.
122. Wang J, Jia N, Li Q, Wang C, Tao X, Hua K et al. Analysis of recurrence and survival rates in grade 3 endometrioid endometrial carcinoma. *Oncology letters.* 2016; 12: 2860-2867
123. Narayan K, Khaw P, Bernshaw D, Mileshkin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Prognostic significance of Lymphovascular space invasion and nodal involvement in intermediate-and-high risk, endometrial cancer patients treated with curative intent using surgery and adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22: 260-66
124. Hun Kim T, Seung Kim H, Kim T, Chang S, Kim D, Ryu S et al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high risk groups of endometrioid type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis. *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 440-46.
125. Hanson M, Van Nagell JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M et al. The prognostic significance of Lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer.*1985. 55: 1753-1757
126. Zusterzel P, Bekkers R, Hendriks J, Neesham D, Rome R, Quinn M. Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstetrica et Gynecologica.* 2008; 87:240-246
127. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I

- endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial—PORTEC Study Group, Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000; 355:1404-1411.
128. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–72.
129. Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma:ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2009; 20: 29-31
130. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2013 (Suppl 6): vi33-vi38
131. Querleu D, Planchamp F, Nadrucci F, Morice P, Joly F, Genestie C et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial Cancer in France. Recommendations of the Institut National du cancer and he Société française d’Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 21 (5): 945-950
132. Clinical Practice guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. Version 2.2016
133. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Grupo Colaborativo de la SEEDO. *Med Clin*. 2007; 128 (5): 184-196
134. ASA Physical status classification system. 2014. Recuperado de <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physicalstatus-classification-system.com>
135. 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(2):376-81.
136. Lester SC. Gynecologic pathology and perinatal pathology. Manual of Surgical Pathology. Ed2.
137. Aranceta-Bartrina J; Serra-Majem L; Foz-Salaa, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(12):460-6
138. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771.
139. Mancia G; Fagard R; Narkiewicz K; Redon J; Zanchetti A; Böhn M et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Hipertens riesgo vasc*. 2013; 30 (Supl3): 4-91.
140. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sánchez Heras AB et al. Prevalence of Lynch Syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLOS ONE*. 2013; 8 (11): e79737
141. Dos Reis R, burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin S et al. Lymphovascular space invasión portends por prognosis in low –risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25 (7): 1292-1299.
142. 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
143. 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.

144. 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.
145. 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
146. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictivos of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):463-468
147. Ghaemmaghami F, Aminimoghaddam S, Modares-Gilani M, Mousavi A, Khazaeipour Z, Fereidoni F. Assessment of gross examination and frozen section of uterine specimen in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:685-9.
148. López G. Aplicación diagnóstica de la ecografía tridimensional para el estadiaje quirúrgico en el cáncer de endometrio: infiltración miometrial, volumen y vascularización endometriales. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Madrid, 2012.
149. Rodríguez Trujillo A, Martínez Serrano MJ, Martínez-Román S, Martí C, Buñesch L, Nicolau C et al. Preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by ultrasound and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. A comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 1105-1110
150. 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.
151. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy-can this be resolved? *Best Practice Research Clinical Obstet Gynecol*. 2015; 29: 845-857
152. EU clinical Trials Register. 2016. Recuperado de <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023081-52/ES>
153. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008; 109 (1): 11-18
154. Palomba S, Ghezzi F, Falbo A, Mandato D, Annunziata G, Lucia E et al. Conversion in endometrial cancer patients scheduled for laparoscopic staging: a large multicenter analysis. *Surg Endosc* 2014; 28: 3200-3209.
155. Doménech JM, Navarro JB. Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox. 8ª ed. Barcelona: Signo; 2015
156. 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 ;107(1 Suppl 1):S241-7.
157. 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.
158. 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
159. Van Wijk FH, Van der Burg MEL, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of recurrent endometrial cancer. An overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 314-320.
160. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictivos of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003 May;89(2):236-42.

161. Wang J, Jia N, Li Q, Wang C, Tao X, Hua K et al. Analysis of recurrence and survival rates in grade 3 endometrioid endometrial carcinoma. *Oncology letters*. 2016; 12: 2860-2867
162. 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.
163. Van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Recurrent endometrial cancer: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(1):114-20.
164. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Glinical Radiology* 2007; 62:28-34
165. ClinicalTrials.gov identifier NCT00916708.
166. Hopkins MR; Richmond AM; Cheng G; Davidson S; Spillman MA; Sheeder J et al. Lymphovascular space invasion in robotic surgery for endometrial cancer. *JSLs*. 2014; 18 (3): 1-6
167. Momeni M; Kolev V; Cardenas-Goicoechea J; Getrajdman J; Fishman D; Chuang L et al. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(71): e1-6
168. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figue DC, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994 Sep;54(3):264-8.
169. Yang Y¹, Zhao L, Wang Z, Tang J, Geng J, Hong N, Wang J, Wei L. Clinical value of transvaginal ultrasound, MRI and hysteroscopy in the assessment of endometrial cancer lesion size. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016 ;51(1):36-9.
170. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2005;30:626-36.
171. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:545-55.
172. Van der Putten LJ, Van de Vijver K, Bartosch C, Davidson B, Gattius S, Matias-Guiu X et al. Reproducibility of measurement of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2016; 27
173. Neal S, Graybill WS, Garrett- Mayer E, Mc Dowell ML, McClean VE, Watson C et al. Lymphovascular space invasion in uterine corpus cancer: What is its prognostic significance in the absence of lymph node metastases?. *Gynecol Oncol*. 2016. 142: 278-282.

ANEXOS

ANEXO I. ANÁLISIS DE OTROS FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA TUMORAL

A continuación se muestra en análisis detallado de los modelos de Regresión de Cox univariantes para el tiempo libre de recidiva presentados en la **Tabla 88** y las curvas de supervivencia libre de recidiva estratificadas por los factores de riesgo que mostraron significación estadística.

- **Edad al diagnóstico**

Figura 22 - Función de supervivencia libre de recidiva según edad al diagnóstico

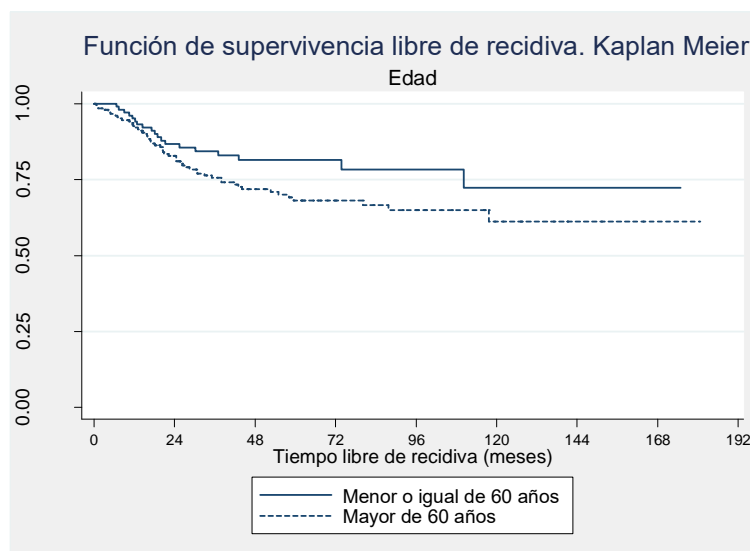


Tabla 99 - Supervivencia libre de recidiva según edad a diagnóstico

Edad	n	Recidivas (%)	p-valor
≤60 años	109	19 (17,4)	0,067
>60 años	218	56 (25,7)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que, por cada año que se incrementaba la edad de la paciente al diagnóstico, existió entre 1,01 y 1,05 veces más riesgo de recidiva, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,007$) (Tabla 88). En la Figura 22 y en la Tabla 99 se presenta la función de SLR según la edad al diagnóstico. Las pacientes con edad al diagnóstico superior a 60 años presentaron mayor proporción de recidivas tumorales que aquellas con edad inferior o igual a 60 años (25,7% vs. 17,4%). La SLR fue, respectivamente, del 74,3% y del 82,6%. La diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,067$)

- **Tipo histológico definitivo**

Figura 23 - Función de supervivencia libre de recidiva según tipo histológico

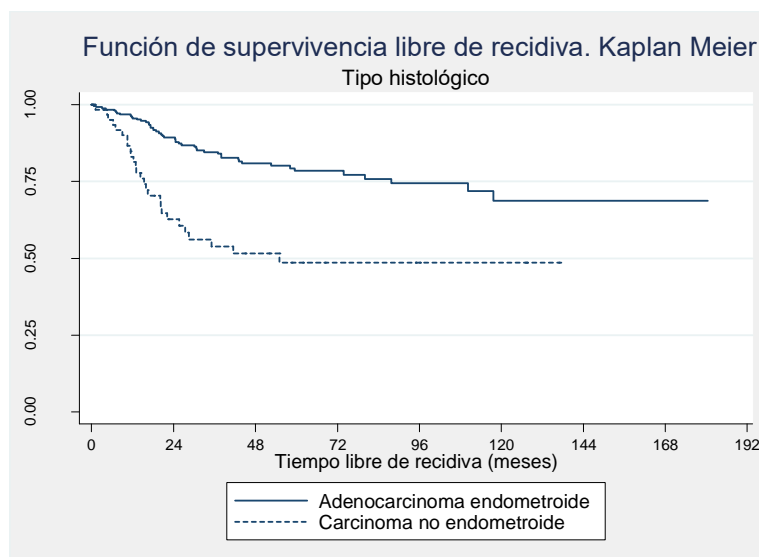


Tabla 100 - Supervivencia libre de recidiva según tipo histológico

Edad	N	Recidivas (%)	p-valor
Tipo 1 (A. Endometrioide)	262	48 (18,3)	<0,001
Tipo 2 (A. No endometrioide)	65	27 (41,5)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que el tipo histológico 2 o no endometrioide presentó entre 1,84 y 4,73 veces más riesgo de recidiva que los tumores tipo 1 o de estirpe endometrioide, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 88**). En la **Figura 23** y en la **Tabla 100** se muestra la función de SLR según el tipo histológico definitivo. Los tumores tipo 2 o no endometrioides presentaron mayor proporción de recidivas tumorales que los tumores tipo 1 o endometrioides (41,5% vs. 18,3%). La SLR fue, respectivamente, del 81,7% y del 58,5%. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

- **Grado histológico definitivo**

Figura 24 - Función de supervivencia libre de recidiva según el grado histológico

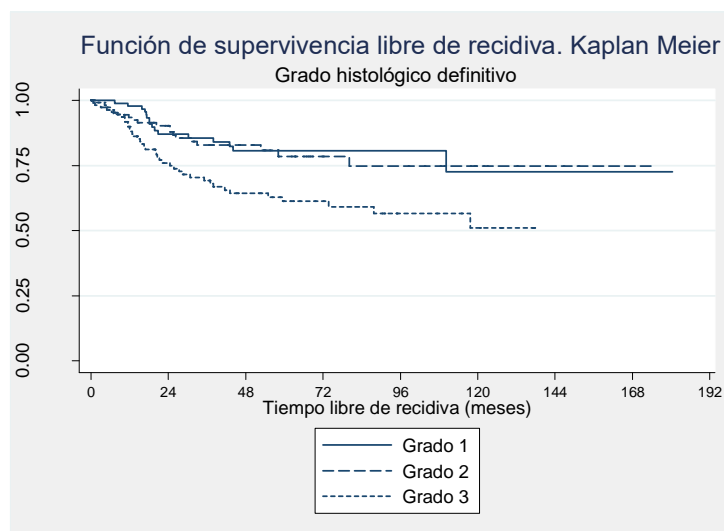


Tabla 101 - Supervivencia libre de recidiva según grado histológico

Grado histológico	n	Recidivas (%)	p-valor
Grado 1 (ref.)	99	16 (16,2)	-
Grado 2	111	19 (17,1)	0,805
Grado 3	117	40 (34,2)	0,004

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con grado histológico 3 presentaron entre 1,28 y 4,08 veces más riesgo de recidiva que los tumores con grado histológico 1, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$). Los tumores con grado histológico 2 no presentaron de forma significativa mayor riesgo de recidiva que los tumores grado 1 ($p=0,805$) (**Tabla 88**). En la **Figura 24** y en la **Tabla 101** se muestra la función de SLR según del grado histológico definitivo. El 34, 2% (40) de las pacientes con grado histológico 3, el 17,1% (19) de las pacientes con grado 2 y el 16,2% (16) de las pacientes con grado histológico 1 presentaron recidiva de la enfermedad. La SLR fue, respectivamente, del 65,8%, del 82,9% y del 83,8%. Las diferencias objetivadas entre el grado histológico 3 y el grado histológico 1 fueron estadísticamente significativas ($p= 0,005$). Las diferencias objetivadas entre el grado histológico 2 y el grado histológico 1 no alcanzaron la significación estadística ($p=0,805$).

- **Profundidad de la invasión tumoral en el miometrio**

Figura 25 - Función de supervivencia libre de recidiva según la profundidad de la infiltración miometrial

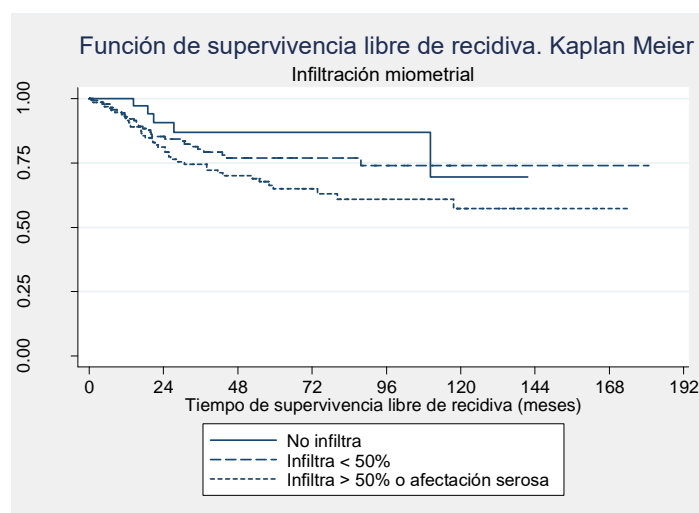


Tabla 102 - Supervivencia libre de recidiva según la profundidad de la infiltración miometrial

Infiltración miometrial	n	Recidivas (%)	p-valor
No infiltra (ref.)	38	5 (13,2)	-
Infiltra <50%	150	29 (19,3)	0,298
Infiltra ≥50%	139	41 (29,5)	0,04

Los tumores infiltración miometrial $\geq 50\%$ presentaron entre 1,99 y 6,37 veces más riesgo de recidiva que aquellos limitados al endometrio, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$). Los tumores con infiltración miometrial menor del 50% no presentaron de forma significativa mayor riesgo de recidiva que los limitados al endometrio ($p=0,298$) (**Tabla 88**). En la **Figura 25** y en la **Tabla 102** se muestra la función de SLR según la profundidad de infiltración miometrial. El 29,5% (41) de las pacientes con infiltración miometrial profunda, el 19,3% (29) de las pacientes con infiltración miometrial superficial y el 13,2% (5) de las pacientes con enfermedad limitada a endometrio presentaron recidiva de la enfermedad. La SLR fue, respectivamente, del 70,5%, 80,7% y del 86,8%.

- **Afectación del tercio inferior del útero**

Figura 26 - Función de supervivencia libre de recidiva para la afectación del tercio uterino inferior

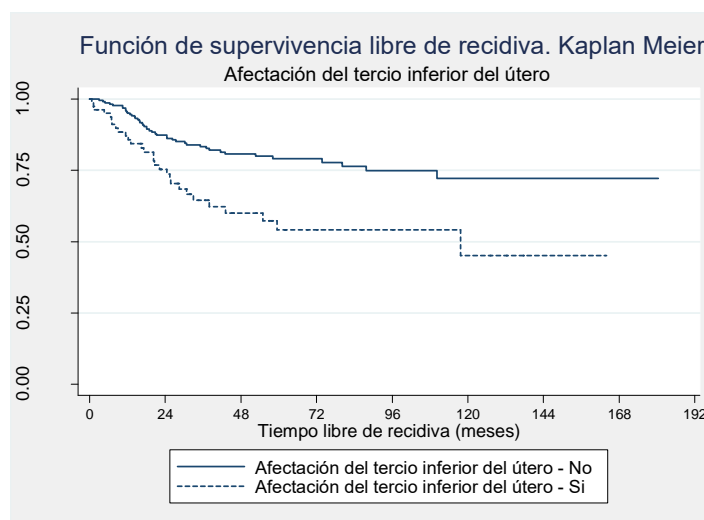


Tabla 103 - Supervivencia libre de recidiva según afectación del 1/3 uterino inferior

Afectación del tercio inferior del útero	n	Recidivas (%)	p-valor
No	237	44 (18,6)	<0,001
Si	83	29 (34,9)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores que afectaron al tercio inferior del útero presentaron entre 1,47 y 3,76 veces más riesgo de recidiva que aquellos sin esta característica, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,010$) (**Tabla 88**). En la **Figura 26** y la **Tabla 103** se muestra la función de SLR según la localización tumoral. Los tumores con afectación del tercio uterino inferior presentaron mayor porcentaje de recidivas que aquellos que no afectaron a esta localización (34,9% vs. 18,6%). La SLR fue, respectivamente, 65,1% y del 81,4%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativas ($p<0,001$).

- **Invasión del estroma cervical**

Figura 27 - Función de supervivencia libre de recidiva para la afectación del estroma cervical

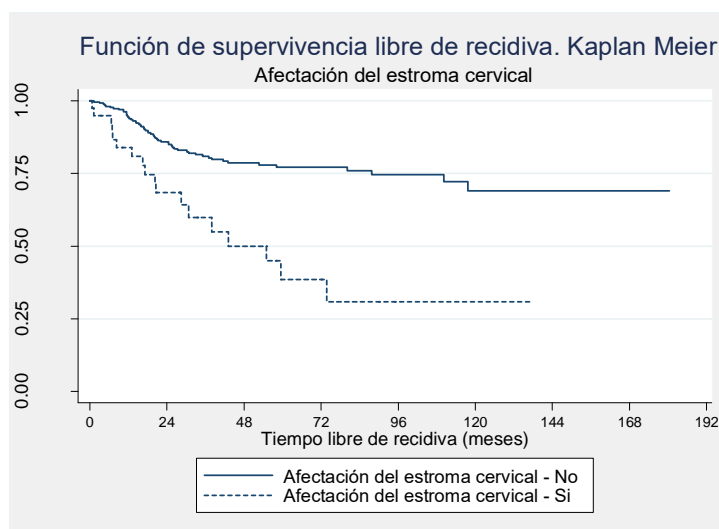


Tabla 104 - Supervivencia libre de recidiva para la afectación del estroma cervical

Invasión del estroma cervical	n	Recidivas (%)	p-valor
No	278	55 (19,8)	<0,001
Si	41	18 (43,9)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con invasión del estroma cervical presentaron entre 1,8 y 5,22 veces más riesgo de recidiva que aquellos sin esta característica, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 88**). En la **Figura 27** y la **Tabla 104** se muestra la función de SLR según la invasión del estroma cervical. Los tumores con afectación del estroma cervical presentaron mayor porcentaje de recidivas que aquellos sin afectación del estroma cervical (43,9% vs. 19,8%). La SLR fue, respectivamente, del 56,1% y del 80,2%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa.

- **Tamaño tumoral definitivo**

Figura 28 - Función de supervivencia libre de recidiva para el tamaño tumoral

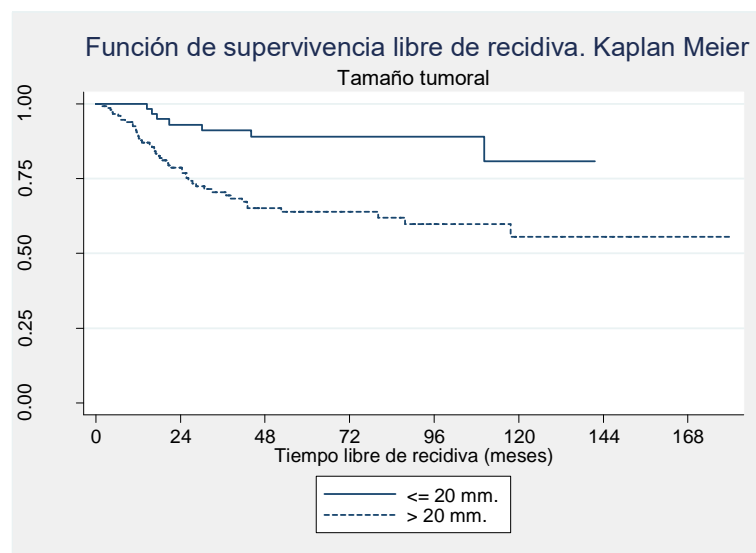


Tabla 105 - Supervivencia libre de recidiva según tamaño tumoral

Tamaño tumoral	n	Recidivas (%)	p-valor
<20 mm	63	7 (11,1)	<0,001
≥ 20mm	157	48 (30,6)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con tamaño igual o mayor de 20 mm, presentaron entre 1,63 y 7,98 veces más riesgo de recidiva que aquellos con tamaño menor, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) (**Tabla 88**). En la **Figura 28** y en la **Tabla 105** se muestra la función de SLR según el tamaño tumoral definitivo. Los tumores con tamaños ≥ 20 mm presentaron mayor porcentaje de recidivas que aquellos con tamaños tumorales menores (30,6% vs. 11,1%). Las SLR fueron, respectivamente, del 69,4% y del 88,9%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

- **Afectación ganglionar**

Figura 29 - Función de supervivencia libre de recidiva según afectación ganglionar

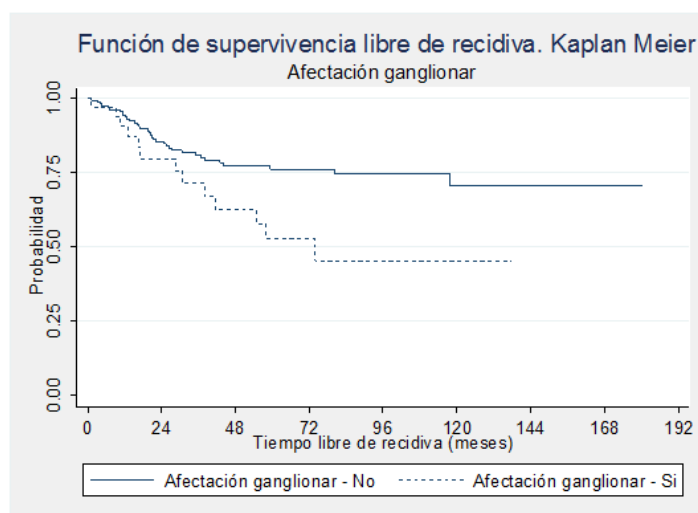


Tabla 106 - Supervivencia libre de recidiva según afectación ganglionar

Afectación ganglionar	n	Recidivas (%)	p-valor
No	167	35 (21,0)	0,023
Si	34	13 (38,2)	

Se incluyeron en el análisis exclusivamente las pacientes en las que se realizó linfadenectomía pélvica, con/sin linfadenectomía praaórtica concomitante (cirugía de estadificación parcial o completa). El modelo de regresión de Cox univariante realizado estableció que las pacientes con ganglios pélvicos afectados, presentaron entre 1,10 y 3,09 veces más riesgo de recidiva que aquellas sin afectación ganglionar, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,023$) (**Tabla 88**). En la **Figura 29** y en la **Tabla 106** se muestra la función de SLR según la presencia de afectación ganglionar. En las pacientes que se realizó linfadenectomía pélvica, presentaron mayor porcentaje de recidiva aquellas con afectación ganglionar (38,2% vs. 21,0 %). Las SLR fueron, respectivamente, del 61,8% y del 79%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p < 0,023$)

- **Estadio tumoral definitivo**

Figura 30 - Función de supervivencia libre de recidiva según estadio tumoral

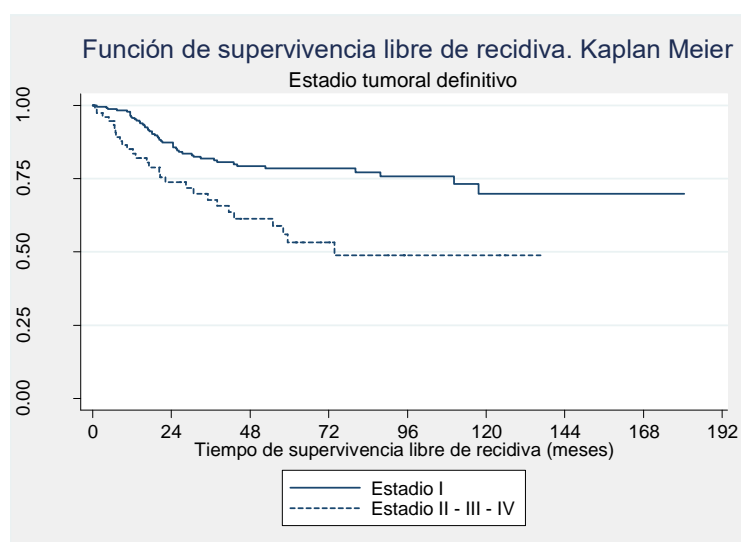


Tabla 107 - Supervivencia libre de recidiva según estadio tumoral

Estadio tumoral	n	Recidivas (%)	p-valor
Estadio I	247	47 (19,0)	0,001
Estadio II-IV	80	28 (35,0)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes con enfermedad extendida (estadio II-IV) presentaron entre 1,48 y 3,76 veces más riesgo de recidiva que aquellas con enfermedad limitada al cuerpo del útero (estadio I), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 88**). En la **Figura 30** y en la **Tabla 107** se muestra la función de SLR según el estadio tumoral. Las pacientes con enfermedad extendida (estadio II-IV) presentaron mayor porcentaje de recidivas aquellas con enfermedad inicial (estadio I) (35% vs. 19%). La SLR fue, respectivamente, del 65% y del 81%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

- **Cirugía de estadificación**

Figura 31 - Función de supervivencia libre de recidiva según la cirugía de estadificación realizada

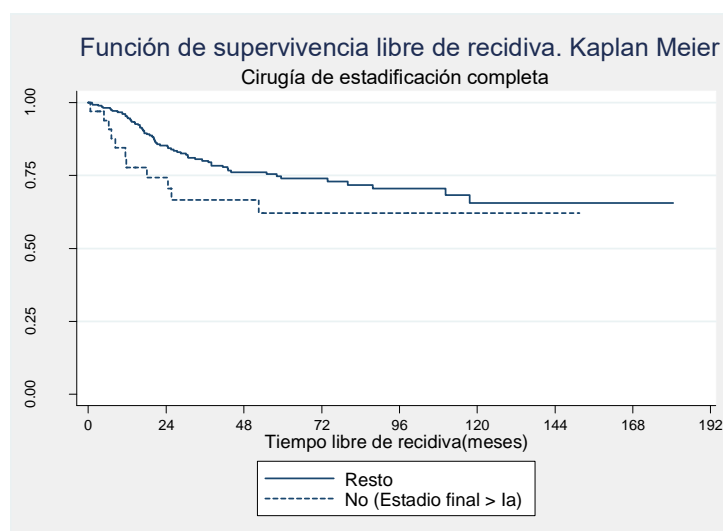


Tabla 108 - Supervivencia libre de recidiva según la cirugía de estadificación realizada

Cirugía de estadificación realizada	n	Recidivas (%)	p-valor
Completa, parcial o válida	293	56 (19,1)	0,029
No cirugía de estadificación	34	12 (35,3)	

Para el análisis de SLR se establecieron dos grupos de estudio: 1. Pacientes en las que no se realizó cirugía de estadificación y el estadio postquirúrgico fue \geq IAG3; 2. Pacientes con cirugía de estadificación completa, parcial y/o incompleta válida. El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes sin cirugía de estadificación quirúrgica presentaron de forma significativa entre 1,03 y 3,24 veces más riesgo de recidiva ($p=0,02$) (**Tabla 88**). En la **Figura 31** y en la **Tabla 108** se muestra la función de SLR según la cirugía de estadificación realizada. Las pacientes en las que no se realizó cirugía de estadificación presentaron mayor porcentaje de recidivas que aquellas en las que se realizó cirugía de estadificación completa, parcial o incompleta válida (35,3% vs. 19,1%). La SLR fue, respectivamente, del 64,7% vs. 80,9%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p=0,029$).

- **Tratamiento adyuvante**

Figura 32 - Función de supervivencia libre de recidiva según la administración de tratamiento adyuvante

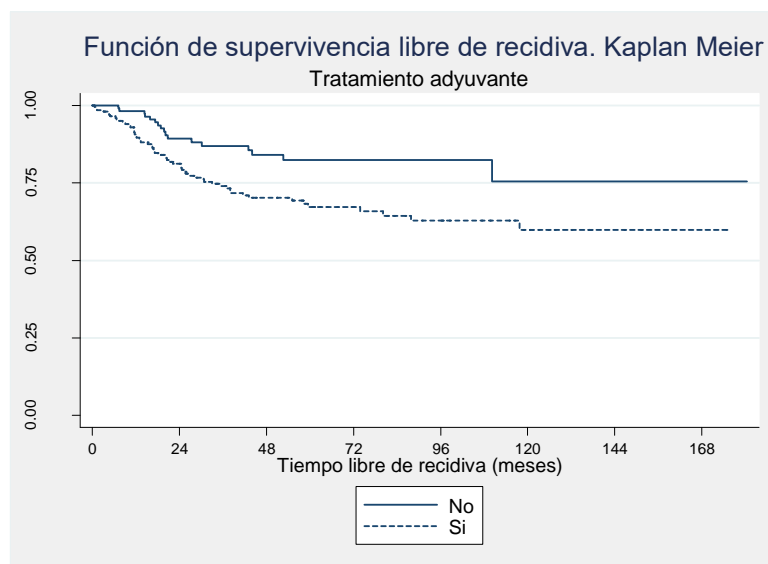


Tabla 109 - Supervivencia libre de recidiva según la administración de tratamiento adyuvante

Administración de tratamiento adyuvante	n	Recidivas (%)	p-valor
No	122	17(13,9)	0,006
Sí	205	58 (28,3)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante presentaron de forma significativa entre 1,22 y 3,61 veces más riesgo de recidiva que aquellas que no requirieron tratamiento adyuvante ($p=0,007$) (**Tabla 88**). En la **Figura 32** y en la **Tabla 109** se muestra la función de SLR según la administración de tratamiento adyuvante. Las pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante presentaron mayor porcentaje de recidivas que aquellas sin tratamiento adyuvante (28,3% vs. 13,9%) Las SLR fue, respectivamente, del 71,7% vs.86,1% La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa.

ANEXO II. ANÁLISIS DE OTROS FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

A continuación se muestra en análisis detallado de los modelos de Regresión de Cox univariantes para el tiempo de supervivencia global presentados en la **Tabla 95** y las curvas de supervivencia global estratificadas por los factores de riesgo que mostraron significación estadística.

- **Edad al diagnóstico**

Figura 33 - Función de supervivencia global según la edad al diagnóstico

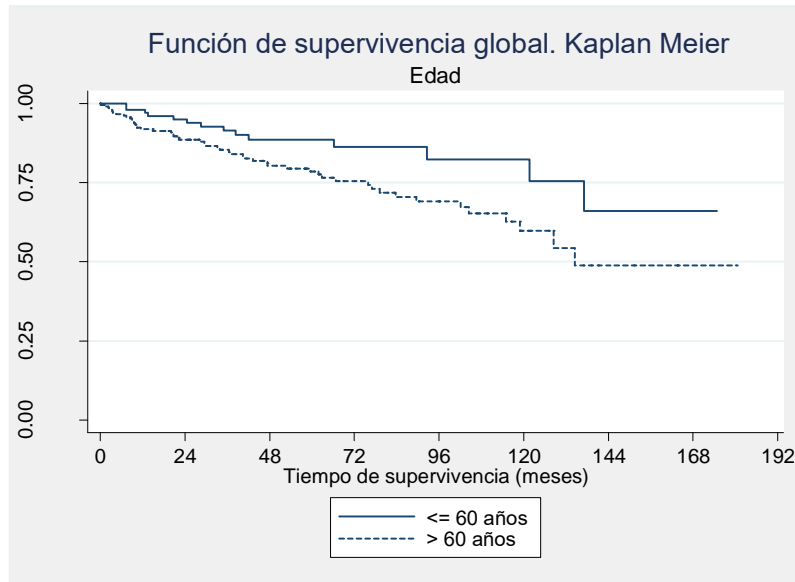


Tabla 110 - Supervivencia global según la edad al diagnóstico

Edad	n	Exitus (%)	p-valor
≤60 años	109	15 (13,8)	0,019
>60 años	218	53 (24,3)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que, por cada año que se incrementaba la edad al diagnóstico de la paciente, existió entre 1,01 y 1,06 veces más riesgo de muerte, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,002$) (**Tabla 95**). En la **Figura 33** y en la **Tabla 110** se muestra la función de SG según la edad al diagnóstico. Las pacientes con edad mayor de 60 años, presentaron mayor mortalidad que aquellas con edad inferior o igual a 60 años (24,3% vs. 13,8%). La SG fue, respectivamente del 75,7% y del 86,2%. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas.

- **Tipo histológico definitivo**

Figura 34 - Función de supervivencia global según tipo histológico

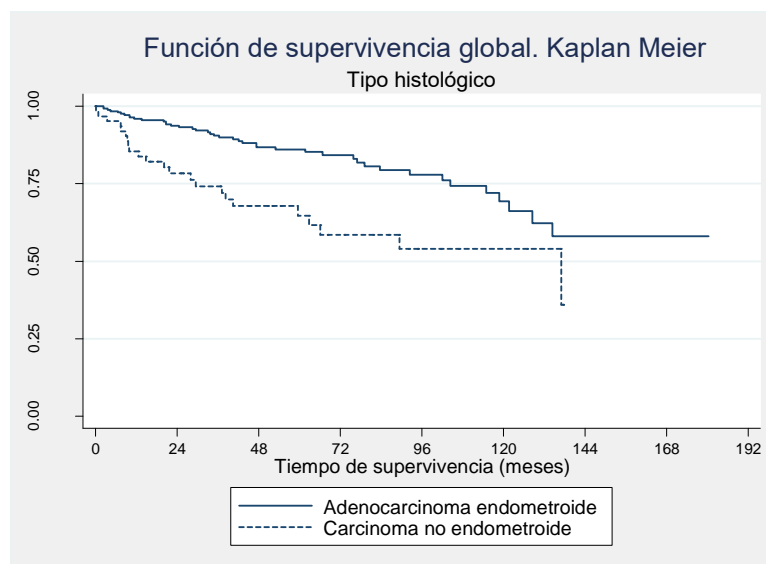


Tabla 111 - Supervivencia global según tipo histológico

Tipo histológico	n	Recidivas (%)	p-valor
Tipo 1 (A. Endometrioide)	262	43 (16,4)	<0,001
Tipo 2 (A. No endometrioide)	65	25 (38,5)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado estableció que los tumores de estirpe no endometriode o tipo 2 presentaron entre 1,48 y 4,10 veces más riesgo de muerte, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$) (**Tabla 95**). En la **Figura 34** y en la **Tabla 111** se muestra la función de SG según el tipo histológico. Los tumores tipo 2 o no endometrioides presentaron mayor mortalidad que los tumores tipo 1 o endometrioides (38,5% vs. 16,4%). La SG fue, respectivamente, del 64,2% y del 83,6%. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,001$)

- **Grado histológico definitivo**

Figura 35 - Función de supervivencia global según el grado histológico

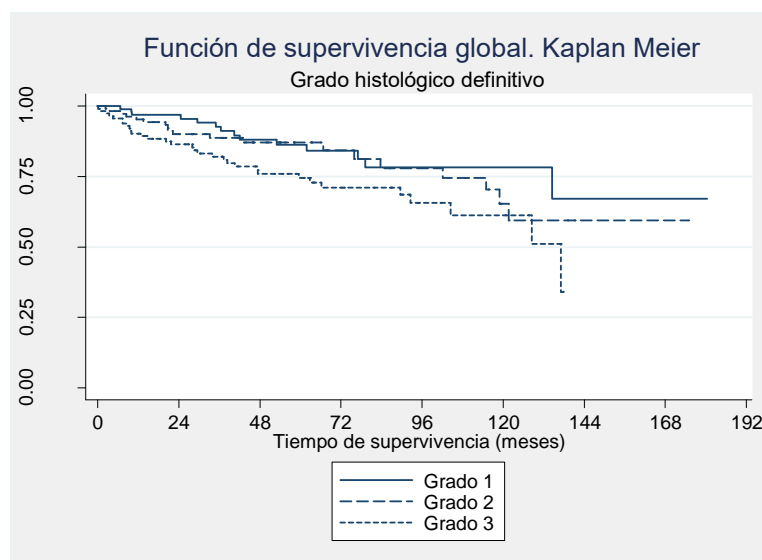


Tabla 112 - Supervivencia global según el grado histológico

Grado histológico	n	Exitus (%)	p-valor
Grado 1 (ref.)	99	14 (14,1)	-
Grado 2	111	20 (18,0)	0,502
Grado 3	117	34 (29,1)	0,025

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con grado histológico 3 presentaron de forma significativa entre 1,06 y 3,75 veces más riesgo de muerte que los tumores con grado histológico 1 ($p=0,031$). Los tumores con grado histológico 2 no presentaron de forma significativa mayor riesgo de muerte que los tumores grado 1 ($p=0,515$) (**Tabla 95**). En la **Figura 35** y en la **Tabla 112** se muestra la función de SG según del grado histológico definitivo. La mortalidad de las pacientes con tumores con grado histológico 1 fue del 14,1%, de los tumores grado 2 del 18% y de los tumores grado 3 del 29,1%. La SG fue, respectivamente, del 85,9%, del 82% y del 70,9%. La diferencia objetivada entre el grado histológico 3 y el grado histológico 1 fue estadísticamente significativa ($p=0,025$).

- **Profundidad de la invasión tumoral en el miometrio**

Figura 36 - Función de supervivencia global según profundidad de invasión miometrial

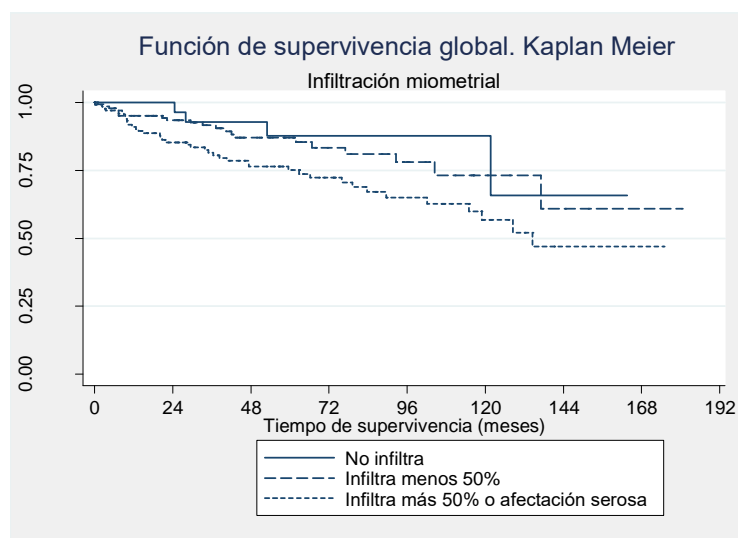


Tabla 113 - Supervivencia global según profundidad de invasión miometrial

Infiltración miometrial	n	Exitus (%)	p-valor
No infiltra (ref.)	38	4 (10,5)	-
Infiltra < 50%	150	23 (15,3)	0,458
Infiltra > 50% o afecta serosa	139	41 (29,5)	0,041

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con infiltración miometrial $\geq 50\%$ presentaron entre 1,04 y 8,16 veces más riesgo de muerte que aquellos limitados al endometrio, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$). Los tumores con infiltración miometrial menor del 50% no presentaron de forma significativa mayor riesgo de muerte que los limitados al endometrio ($p=0,399$) (**Tabla 95**). En la **Figura 36** y en la **Tabla 113** se muestra la función de SG según el grado histológico definitivo. El porcentaje de mortalidad fue del 29,5% (41) en las pacientes con infiltración miometrial profunda, del 15,3% (23) en las pacientes con infiltración miometrial superficial y del 10,5% (4) en las pacientes con enfermedad limitada a endometrio. Las SG fueron, respectivamente, del 70,5%, 84,7% y del 89,5%.

- **Afectación del tercio inferior del útero.**

Figura 37 - Función de supervivencia global para la afectación del segmento uterino inferior

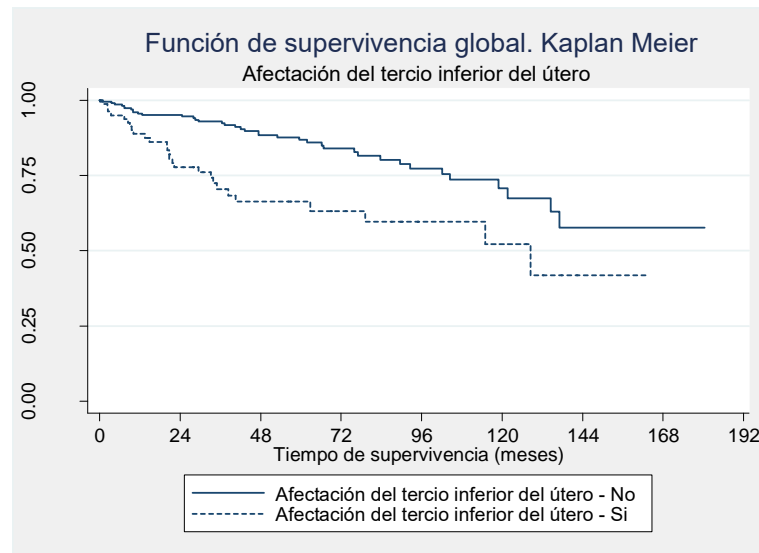


Tabla 114 - Supervivencia global para la afectación del segmento uterino inferior

Afectación Tercio uterino inferior	n	Exitus (%)	p-valor
No	237	41 (17,3)	< 0,001
Si	83	27 (32,5)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con afectación del tercio inferior del útero presentaron entre 1,52 y 4,10 veces más riesgo de muerte que aquellos sin esta característica, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 95**). La función de SG según la localización del tumor se presenta en la **Figura 37** y en la **Tabla 114**. Los tumores con afectación del tercio uterino inferior presentaron mayor mortalidad que aquellos que no afectaron a esta localización (32,5% vs. 17,3%). La SG fue, respectivamente, 67,5% y 82,7%. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

- **Invasión del estroma cervical**

-

Figura 38 - Función de supervivencia global para la afectación del estroma cervical

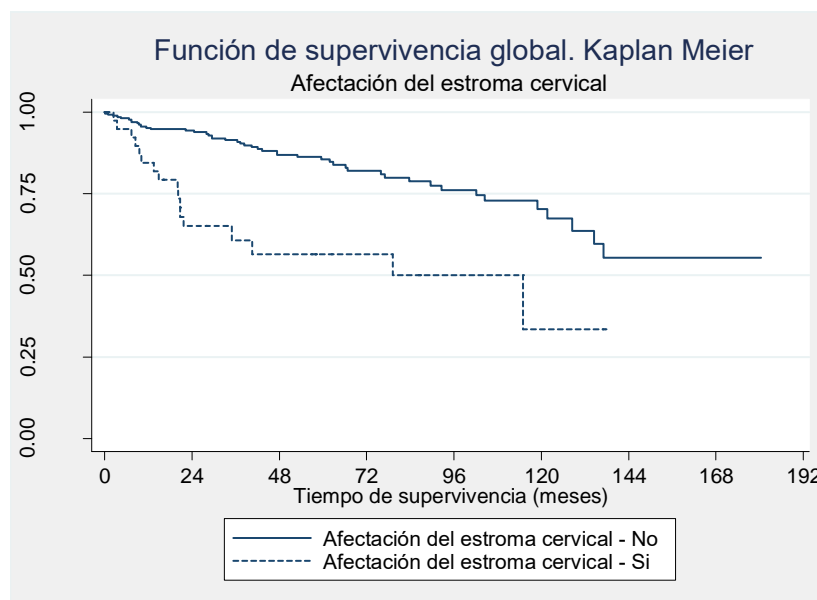


Tabla 115 - Supervivencia global para la afectación del estroma cervical

Afectación del estroma cervical	n	Exitus (%)	p-valor
No	278	50 (18,0)	< 0,001
Sí	41	17 (41,5)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con invasión del estroma cervical presentaron entre 1,88 y 5,75 veces más riesgo de muerte que aquellos sin esta característica, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (tabla 53). La función de SG según la invasión del estroma cervical se presenta en la **Figura 38** y en la **Tabla 115**. Las pacientes con tumores que afectaron al estroma cervical presentaron mayor mortalidad que aquellas sin esta característica (41,5% vs. 18%). La SG fue, respectivamente, del 58,5% y del 82%. Las diferencias objetivadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

- **Tamaño tumoral**

Figura 39 - Función de supervivencia global según el tamaño tumoral

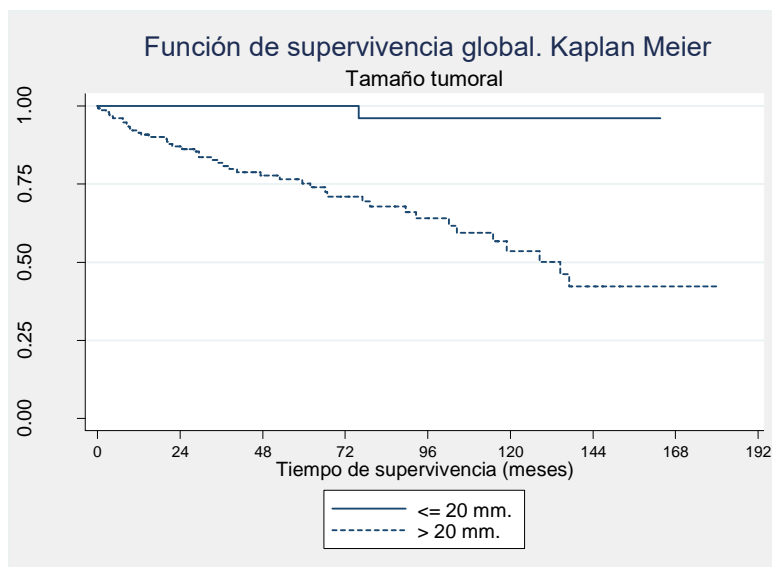


Tabla 116 - Supervivencia global según el tamaño tumoral

Tamaño tumoral	n	Exitus (%)	p-valor
≤ 20 mm.	63	2 (3,2)	< 0,001
> 20 mm.	157	47 (29,9)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que los tumores con tamaño igual o mayor de 20 mm, presentaron entre 2,82 y 148,55 veces más riesgo de muerte que aquellos con tamaño menor, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$) (**Tabla 95**). En la **Figura 39** y en la **Tabla 116** se muestra la función de SG según el tamaño tumoral definitivo. Las pacientes con tamaño tumoral ≥ 20 mm presentaron mayor mortalidad que aquellas con tamaños tumorales menores (29,9% vs. 3,2%). La SG fue, respectivamente, del 70,1% vs. 96,8%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

- **Afectación ganglionar**

Figura 40 - Función de supervivencia global según afectación ganglionar

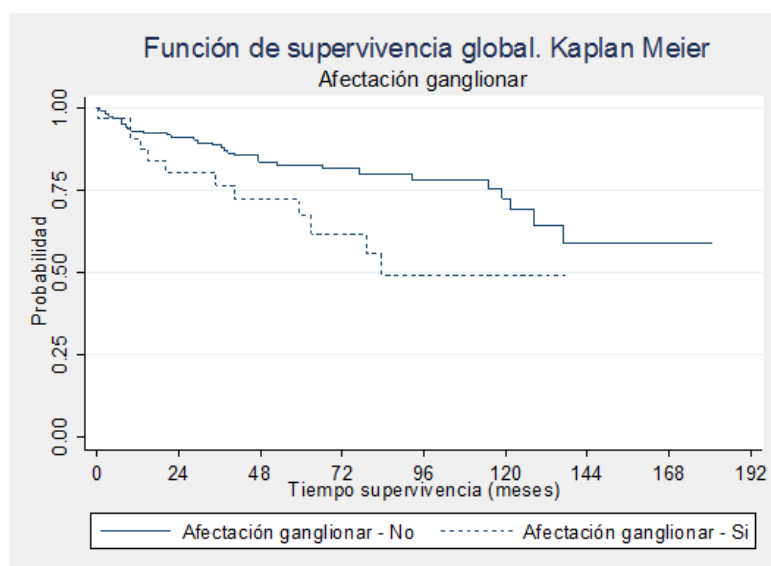


Tabla 117 - Supervivencia global según afectación ganglionar

Afectación ganglionar	n	Recidivas (%)	p-valor
No	167	35 (19,8)	0,030
Si	34	13 (38,2)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que, en los casos en los que se realizó linfadenectomía pélvica, las pacientes con ganglios afectos presentaron entre 1,07 y 4,06 veces más riesgo de muerte que aquellas sin afectación ganglionar, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,030$) (**Tabla 95**). En la **Figura 40** y en la **Tabla 117** se muestra la función de SG según la presencia de afectación ganglionar. En las pacientes que se realizó linfadenectomía pélvica, presentaron mayor porcentaje de muerte aquellas en las que se objetivó afectación ganglionar (38,2% vs. 19,8%). La SG estimada fue, respectivamente, del 61,8% y del 80,2%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativas ($p<0,030$).

- **Estadio tumoral**

Figura 41 - Función de supervivencia global según estadio tumoral

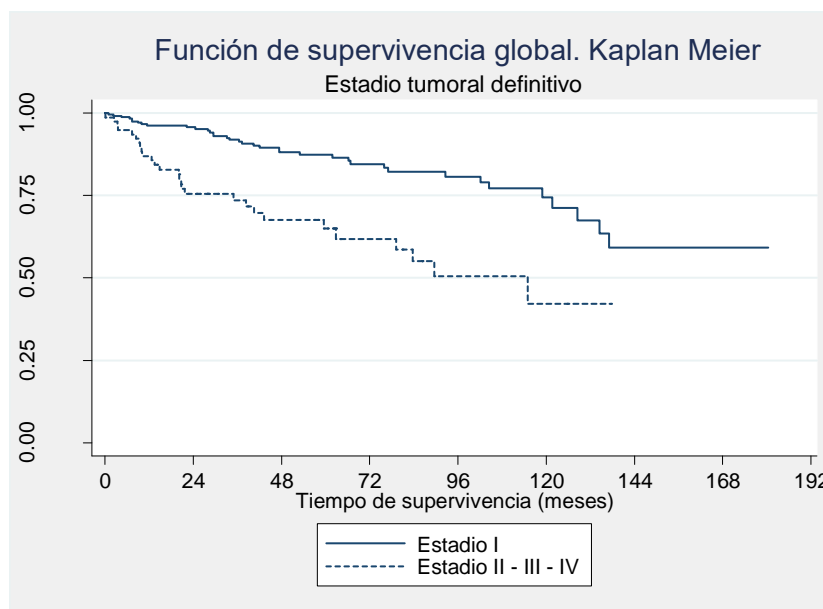


Tabla 118 - Supervivencia global según estadio tumoral

Estadio tumoral	n	Recidivas (%)	p-valor
Estadio I	247	39 (15,8)	<0,001
Estadio II-IV	80	29 (36,3)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes con enfermedad extendida (estadio II-IV) presentaron entre 1,83 y 4,91 veces más riesgo de muerte que aquellas con enfermedad limitada al cuerpo del útero (estadio I), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 95**). En la **Figura 41** y en la **Tabla 118** se muestra la función de SG según el estadio tumoral. Las pacientes con enfermedad extendida (estadio II-IV) presentaron mayor mortalidad que aquellas con enfermedad limitada a cuerpo uterino (estadio I) (36,3% vs. 15,8%). La SG fue, respectivamente, del 63,7% y del 84,2%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

- **Cirugía de estadificación**

Figura 42 - Función de supervivencia global según la cirugía de estadificación realizada

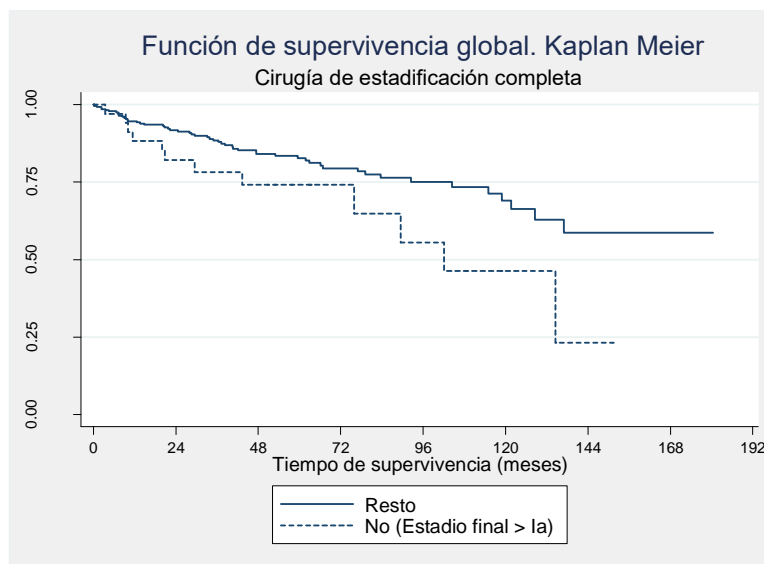


Tabla 119 - Supervivencia global según la cirugía de estadificación realizada

Cirugía de estadificación realizada	n	Recidivas (%)	p-valor
Parcial o válida	293	64 (21,8)	0,098
No cirugía de estadificación	34	11 (32,3)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes sin cirugía de estadificación quirúrgica presentaron de forma significativa entre 1,06 y 3,72 veces más riesgo de muerte que aquellas con cirugía de estadificación completa, parcial y/o incompleta válida ($p=0,032$) (**Tabla 95**). En la **Figura 42** y en la **Tabla 119** se muestra la función de SG según la cirugía de estadificación realizada. Las pacientes en las que no se realizó cirugía de estadificación completa, parcial y/o válida presentaron mayor mortalidad (32,3% VS. 21,8%). La SG fue, respectivamente, del 67,7% vs. 78,2%. La diferencia objetivada no fue estadísticamente significativa ($p=0,098$).

- **Tratamiento adyuvante**

Figura 43 - Función de supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante

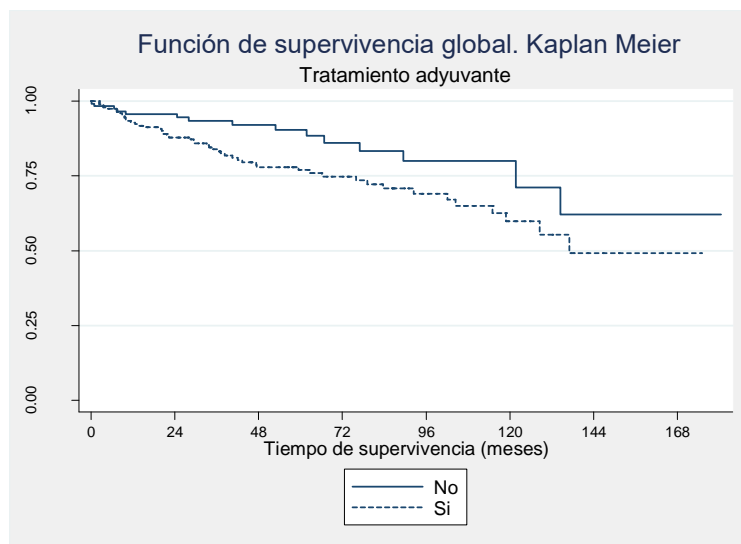


Tabla 120 - Supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante

Administración de tratamiento adyuvante	n	Recidivas (%)	p-valor
No	122	16(13,1)	0,023
Sí	205	52 (25,4)	

El modelo de regresión de Cox univariante realizado, estableció que las pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante presentaron de forma significativa entre 1,09 y 3,45 veces más riesgo de recidiva ($p=0,0025$) (**Tabla 95**). En la **Figura 43** y en la **Tabla 120** se muestra la función de SG según la administración de tratamiento adyuvante. Las pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento adyuvante presentaron mayor mortalidad que aquellas sin tratamiento adyuvante (25,4% vs. 13,1%) La SG fue, respectivamente, del 74,6% y del 86,9%. La diferencia objetivada fue estadísticamente significativa ($p=0,023$).

ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Factores de riesgo del Carcinoma de Endometrio tipo 1.....	17
Tabla 2 - Tipos histológicos del carcinoma de endometrio (OMS).....	23
Tabla 3 - Sistema de gradación FIGO para el adenocarcinoma endometriode y sus variantes ..	24
Tabla 4 - Criterios de Bokhman para la clasificación del carcinoma de endometrio.....	28
Tabla 5 - Clasificación genética del carcinoma epitelial de endometrio.....	30
Tabla 6 - Estadificación FIGO 1988	34
Tabla 7 - Estadificación FIGO 2009	35
Tabla 8 - Incidencia de la presencia de IELV en el carcinoma de endometrio	45
Tabla 9 . Incidencia de la presencia de IELV en el carcinoma de endometrio exclusivamente endometriode	46
Tabla 10 - Sistemas de estratificación de la invasión del espacio linfovascular (IELV)	51
Tabla 11 - Factores de riesgo en el carcinoma de endometrio	56
Tabla 12 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y el tipo histológico	59
Tabla 13 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y el grado histológico	60
Tabla 14 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y la profundidad de invasión miometrial.....	62
Tabla 15 - Relación entre la presencia de Invasión del espacio linfovascular y la afectación del segmento uterino inferior	66
Tabla 16 - Patrones de recidiva en pacientes con carcinoma de endometrio e IELV. Incidencia de recidiva global, local y a distancia	68
Tabla 17 - Estadificación quirúrgica FIGO de 2009 y clasificación TNM.....	74
Tabla 18 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio PORTEC-1	75
Tabla 19 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio GOG-99	76
Tabla 20 - Grupos de riesgo de recidiva del estudio SEPAL [128].....	77

Tabla 21 - Grupos de riesgo de recidiva estadio inicial de la ESMO 2009[130]	78
Tabla 22 - Recomendaciones de tratamiento ESMO 2009 según grupos de riesgo [130].....	78
Tabla 23 - Clasificación de grupo de riesgo estadio inicial de la Sociedad Francesa de Ginecología Oncológica [131].....	79
Tabla 24 - Clasificación Grupos de Riesgo ESMO 2015 [13].....	81
Tabla 25 - Recomendaciones de tratamiento ESMO 2015 según grupos de riesgo [13]	81
Tabla 26 - Categorías de riesgo de la SEGO 2010 [5]	82
Tabla 27 - Categorías de riesgo de las guías de practica clínica americana [132].....	83
Tabla 28 - Protocolo de seguimiento de pacientes con carcinoma de endometrio tras cirugía de estadificación de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital 12 de Octubre	112
Tabla 29 - Características demográficas y factores de riesgo asociados al desarrollo del carcinoma de endometrio.....	136
Tabla 30 - Distribución del Índice de masa corporal según criterios actuales de la OMS	137
Tabla 31 - Factores protectores de carcinoma de endometrio.....	138
Tabla 32 - Tipo histológico y grado tumoral prequirúrgico	139
Tabla 33 - Prueba de imagen del estudio de extensión prequirúrgico (n=327)	140
Tabla 34 - Extensión tumoral estimada prequirúrgica	140
Tabla 35 - Tipo histológico y grado tumoral definitivo	142
Tabla 36 - Correlación entre el diagnóstico histológico prequirúrgico y el definitivo (n=319)	143
Tabla 37 - Correlación entre el grado histológico prequirúrgico y el grado histológico definitivo	144
Tabla 38 - Extensión tumoral definitiva.....	145
Tabla 39 - Estadio tumoral definitivo (FIGO 2009).....	146
Tabla 40 - Abordaje quirúrgico	147
Tabla 41 - Análisis de la vía de abordaje según el año del diagnóstico	148
Tabla 42 - Causas de reconversión a laparotomía.....	149
Tabla 43 - Extensión de la cirugía (n=327)	149
Tabla 44 - Análisis del número de ganglios extirpado.....	150
Tabla 45 - Tipo de cirugía de estadificación	151

Tabla 46 - Relación entre la cirugía de estadificación parcial y el estadio postquirúrgico	152
Tabla 47 - Tratamiento adyuvante.....	153
Tabla 48 - Análisis comparativo de las características demográficas y factores de riesgo	156
Tabla 49 - Análisis comparativo de las características demográficas y factores de riesgo (continuación)	157
Tabla 50 - Análisis comparativo de los factores protectores de carcinoma de endometrio	159
Tabla 51 - Análisis descriptivo del tipo histológico definitivo en ambos grupos de estudio	160
Tabla 52 - Análisis de la presencia de IELV según tipo histológico.....	161
Tabla 53 - Asociación entre el tipo histológico y la IELV.....	161
Tabla 54 - Análisis comparativo la presencia de IELV según el grado histológico	162
Tabla 55 - Asociación entre la IELV y el grado histológico	162
Tabla 56 - Análisis descriptivo de la infiltración tumoral en el miometrio en ambos grupos de estudio	163
Tabla 57 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la profundidad de invasión miometrial.....	164
Tabla 58 - Asociación entre la IELV y la profundidad invasión miometrial.....	164
Tabla 59 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la profundidad de invasión miometrial estratificado por tipo histológico.....	165
Tabla 60 - Asociación entre la IELV y la profundidad de invasión miometrial, estratificado por tipo histológico	166
Tabla 61 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la afectación del tercio inferior del útero global y estratificando por tipo histológico	167
Tabla 62 - Asociación entre la afectación del tercio inferior del útero y la presencia de IELV en los tumores tipo 1	168
Tabla 63 - Análisis comparativo de la presencia de la IELV según el tamaño tumoral en el global de la muestra y estratificado por tipo histológico	169
Tabla 64 - Asociación entre el tamaño tumoral y la IELV en los carcinomas tipo 1.....	170
Tabla 65 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según afectación del estroma cervical en el global de la muestra y estratificado por tipo histológico.....	171

Tabla 66 - Asociación entre la IELV y la afectación en el estroma cervical	171
Tabla 67 - Análisis comparativo de los resultados de la linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica entre los tumores con IELV y los tumores sin IELV	173
Tabla 68 - Análisis de la afectación ganglionar según la IELV estratificado por grupos de riesgo SEGO 2010.....	175
Tabla 69 - Análisis de la relación de los principales factores histopatológicos y la afectación ganglionar pélvica. Regresión logística	176
Tabla 70 - Análisis descriptivo del estadio tumoral (FIGO 2009) en ambos grupos de estudio	177
Tabla 71 - Análisis comparativo de la distribución por estadio tumoral definitivo (FIGO 2009) según IELV.....	177
Tabla 72 - Asociación entre IELV y el estadio tumoral definitivo	178
Tabla 73 - Análisis descriptivo de la vía de abordaje quirúrgico en ambos grupos de estudio	179
Tabla 74 - Análisis comparativo de la presencia de IELV según la utilización de movilizador uterino.....	179
Tabla 75 - Análisis comparativo de la extensión de la cirugía según IELV	180
Tabla 76 - Análisis descriptivo del tratamiento adyuvante administrado en ambos grupos de estudio.....	182
Tabla 77 - Análisis comparativo de la administración de tratamiento adyuvante en ambos grupos de estudio.....	182
Tabla 78 - Localización anatómica de la recidiva tumoral	183
Tabla 79 - Distribución temporal del diagnóstico de la recidiva tumoral.....	185
Tabla 80 - Análisis del tratamiento de la recidiva tumoral.....	186
Tabla 81 - Evolución de las pacientes con recidiva tumoral.....	186
Tabla 82 - Análisis comparativo del porcentaje de recidiva según la IELV	187
Tabla 83 - Localización de la recidivas tumoral en pacientes con IELV	188
Tabla 84 - Análisis de la localización de recidiva tumoral según la IELV	188
Tabla 85 - Distribución temporal de las recidivas en pacientes con IELV.....	189
Tabla 86 - Estimación de la supervivencia libre de recidiva a los tiempos 12,24, 60 y 120 meses	192

Tabla 87 - Modelos de regresión Cox univariante para el tiempo de recidiva de la IELV	192
Tabla 88 - Modelos de Regresión Cox univariante para el tiempo de recidiva	193
Tabla 89 - Estimación de la supervivencia libre de recidiva en los tiempos 12,14,60 y 120 meses según IELV	196
Tabla 90 - Cambio en la estimación del coeficiente Hazard Ratio (HR) de la IELV con los potenciales factores de confusión para la recidiva tumoral.....	197
Tabla 91 - Regresión de multivariante para la recidiva según IELV.....	198
Tabla 92 - Regresión de Cox univariante y multivariante para la recidiva a distancia según IELV	202
Tabla 93 - Estimación de la supervivencia global a los tiempos 12,24, 60 y 120 meses	204
Tabla 94 - Modelo de regresión Cox univariante para el tiempo de supervivencia global	204
Tabla 95 - Modelos de regresión Cox univariante para el tiempo de supervivencia global.....	205
Tabla 96 - Estimación de la supervivencia global en los tiempos 12,14,60 y 120 meses según IELV	208
Tabla 97 - Porcentaje de cambio en la estimación del coeficiente Hazard Ratio (HR) de la IELV con los potenciales confusores para la mortalidad.....	209
Tabla 98 - Regresión de multivariante para la mortalidad según IELV	210
Tabla 99 - Supervivencia libre de recidiva según edad a diagnóstico	300
Tabla 100 - Supervivencia libre de recidiva según tipo histológico	301
Tabla 101 - Supervivencia libre de recidiva según grado histológico	302
Tabla 102 - Supervivencia libre de recidiva según la profundidad de la infiltración miometral	303
Tabla 103 - Supervivencia libre de recidiva según afectación del 1/3 uterino inferior	304
Tabla 104 - Supervivencia libre de recidiva para la afectación del estroma cervical.....	305
Tabla 105 - Supervivencia libre de recidiva según tamaño tumoral.....	306
Tabla 106 - Supervivencia libre de recidiva según afectación ganglionar.....	307
Tabla 107 - Supervivencia libre de recidiva según estadio tumoral	308
Tabla 108 - Supervivencia libre de recidiva según la cirugía de estadificación realizada.....	309

Tabla 109 - Supervivencia libre de recidiva según la administración de tratamiento adyuvante	310
Tabla 110 - Supervivencia global según la edad al diagnóstico	312
Tabla 111 - Supervivencia global según tipo histológico	313
Tabla 112 - Supervivencia global según el grado histológico	314
Tabla 113 - Supervivencia global según profundidad de invasión miometrial	315
Tabla 114 - Supervivencia global para la afectación del segmento uterino inferior	316
Tabla 115 - Supervivencia global para la afectación del estroma cervical	317
Tabla 116 - Supervivencia global según el tamaño tumoral	318
Tabla 117 - Supervivencia global según afectación ganglionar	319
Tabla 118 - Supervivencia global según estadio tumoral	320
Tabla 119 - Supervivencia global según la cirugía de estadificación realizada	321
Tabla 120 - Supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante	322

ANEXO IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Tasa de incidencia y mortalidad ajustada por edad para ambos sexos de los 10 tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012 [1]	14
Figura 2 - Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000 mujeres) del cáncer de cuerpo uterino en Europa en el año 2012. Extraído de ECO 2012 [4]	15
Figura 3 - Incidencia estimada de los 10 cánceres más frecuentes en las mujeres españolas en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012 [1].....	15
Figura 4 - Mortalidad ajustada por edad y por 100.000 mujeres debida a carcinoma de endometrio en el año 2012. Extraído de GLOBOCAN 2012	16
Figura 5 - Carcinoma endometriode	24
Figura 6 - Diagnóstico de IELV mediante tinción con Hematoxilina Eosina	43
Figura 7 - Invasión del espacio linfático por parte de células tumorales en un carcinoma de endometrio tipo endometriode. Se objetivan células tumorales adheridas entre sí y ajustadas al contorno del espacio limitado completamente por células endoteliales	50
Figura 8 - Algoritmo terapéutico en los casos de cirugía de estadificación quirúrgica incompleta	108
Figura 9 - Visión de la apertura del útero lo largo de los márgenes laterales desde el orificio externo cervical hasta el cuerno. Localización de las secciones para estudio microscópico.	110
Figura 10 - Diagrama de flujo de las pacientes incluidas en el estudio	135
Figura 11 - Análisis de la vía de abordaje según el año del diagnóstico	148
Figura 12 - Incidencia de invasión del espacio linfovascular (n=327)	155
Figura 13 - Localización anatómica agrupada de la recidiva tumoral (n=75)	184
Figura 14 - Función de Supervivencia Libre de Recidiva.....	191
Figura 15 - Función de supervivencia libre de recidiva según IELV . Test Log-Rank	195

Figura 16 - Función de supervivencia libre de recidiva local según IELV. Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva local en los tiempos 12,24,60 y 120 meses según IELV	200
Figura 17 - Función de supervivencia libre de recidiva a distancia según IELV. Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva a distancia en los tiempos 12,24,60 y 120 meses según IELV	201
Figura 18 - Función de supervivencia global.....	203
Figura 19 - Función de supervivencia global según IELV . Test Log-Rank.....	207
Figura 20 - Función de supervivencia libre de recidiva según IELV en pacientes de bajo riesgo. Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia libre de recidiva en los tiempos 12, 24, 60 y 120 meses según IELV	214
Figura 21 - Función de supervivencia global según IELV en pacientes de bajo riesgo . Test de Log-Rank. Estimación de la supervivencia global en los tiempos 12,24,60 y 120 meses según IELV	215
Figura 22 - Función de supervivencia libre de recidiva según edad al diagnóstico.....	300
Figura 23 - Función de supervivencia libre de recidiva según tipo histológico	301
Figura 24 - Función de supervivencia libre de recidiva según el grado histológico	302
Figura 25 - Función de supervivencia libre de recidiva según la profundidad de la infiltración miometrial.....	303
Figura 26 - Función de supervivencia libre de recidiva para la afectación del tercio uterino inferior	304
Figura 27 - Función de supervivencia libre de recidiva para la afectación del estroma cervical	305
Figura 28 - Función de supervivencia libre de recidiva para el tamaño tumoral.....	306
Figura 29 - Función de supervivencia libre de recidiva según afectación ganglionar	307
Figura 30 - Función de supervivencia libre de recidiva según estadio tumoral	308
Figura 31 - Función de supervivencia libre de recidiva según la cirugía de estadificación realizada.....	309

Figura 32 - Función de supervivencia libre de recidiva según la administración de tratamiento adyuvante	310
Figura 33 - Función de supervivencia global según la edad al diagnóstico	312
Figura 34 - Función de supervivencia global según tipo histológico.....	313
Figura 35 - Función de supervivencia global según el grado histológico	314
Figura 36 - Función de supervivencia global según profundidad de invasión miometrial.....	315
Figura 37 - Función de supervivencia global para la afectación del segmento uterino inferior	316
Figura 38 - Función de supervivencia global para la afectación del estroma cervical	317
Figura 39 - Función de supervivencia global según el tamaño tumoral.....	318
Figura 40 - Función de supervivencia global según afectación ganglionar	319
Figura 41 - Función de supervivencia global según estadio tumoral.....	320
Figura 42 - Función de supervivencia global según la cirugía de estadificación realizada	321
Figura 43 - Función de supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante	322

ANEXO V. GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACS	American Cancer Society, Sociedad Americana para el Cáncer
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologist
AGO	Gynecological Oncology Working Group
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
BTV	Braquiterapia Vaginal
DM	Diabetes Mellitus
DORICA	Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular
DS	Desviación Típica
ECO	European Cancer Observatory
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESGO	Sociedad Europea de Ginecología Oncológica
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ESTRO	Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GCO	Global Cancer Observatory
GOG	Gynecologic Oncology Group
HNF1β	Factor Nuclear Hepatocito 1 β
HNPC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza
IELV	Invasión del Espacio Linfovascular
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1

IMC	Índice de Masa Corporal
IMS	Inestabilidad de los Microsatélites
LUS	Lower Uterine Segment, Segmento uterino inferior
MMR	Mismatch Repair Genes
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PORTEC	Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RR	Riesgo relativo.
RTE	Radioterapia Externa Adyuvante
SG	Supervivencia Global
SHGB	Sex Hormone Binding Globulin
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLR	Supervivencia Libre de Recidiva
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCGA	The Cancer Genome Atlas Research Network
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WAI	Wall Abdominal Irradiation