

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



VALOR DE LA LINFADENECTOMÍA EN LA SUPERVIVENCIA DE LAS
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

TESIS DOCTORAL DE:

TERESA GASTAÑAGA HOLGUERA

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**JOSÉ ANTONIO VIDART ARAGÓN
PLUVIO J. CORONADO MARTÍN**

Madrid, 2013



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**VALOR DE LA LINFADENECTOMÍA EN LA
SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO**

TESIS DOCTORAL

TERESA GASTAÑAGA HOLGUERA

DIRECTORES: PROF. JOSÉ ANTONIO VIDART ARAGÓN

DR. PLUVIO J. CORONADO MARTÍN

MADRID 2012

A mis padres, a quienes debo mucho de lo que soy

AGRADECIMIENTOS

Porque llegar al final de un proyecto casi nunca es labor de uno solo, y porque en este caso son muchas las personas que me han ayudado, entendido y asesorado en este proyecto. El camino hasta aquí ha sido más liviano gracias a aquellos que de una forma u otra han contribuido a la realización de este trabajo, y mucha la ayuda que me han prestado... Quiero expresar mi agradecimiento sincero:

- En primer lugar al Prof. Vidart, codirector de este trabajo de tesis, por las ayudas brindadas a lo largo de estos años y por lo mucho que *he crecido* en el Hospital Clínico.
- Al Dr. Pluvio Coronado no puedo dejar de agradecerle su ayuda y tutela, porque gracias a él ha seguido adelante este trabajo; gracias por su paciencia y sus palabras de ánimo, porque supo elegirlas y transmitírmelas cuando era necesario. Gracias por su optimismo diario...
- A todos mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, gracias por todo lo enseñado y por todo lo que me han aportado en este tiempo trabajando juntos. Gracias también a aquellos con los que compartí momentos dentro del Hospital y que ahora siguen sus proyectos en otro sitio, porque también han sido capaces de darme ánimo en la distancia.
- Un especial agradecimiento a todas las mujeres que en la enfermedad, me mostraron su parte más fuerte, más dulce, más cercana... porque tengo la suerte de que ellas me enseñaran muchas cosas que no podré nunca aprender de los libros. Gracias...

- A la Unidad de Investigación Clínica y Estadística, por estar disponible siempre y al personal del Archivo del Hospital Clínico, porque me facilitó mucho la parte de la recogida de los datos.
- A Isabel, por su apoyo desde que comencé este trabajo, y por supuesto por todo lo que me ha enseñado dentro y fuera del Hospital; a Laura, por el optimismo que irradia a la vida; y a Mariu, por su amistad infinita...
- Gracias a mi madre, porque siempre tiene fuerza para darme cuando yo más la necesito. A mi padre, por su ejemplo de esfuerzo y tenacidad, y a mi hermano, por ser capaz de despertarme sonrisas.
- Y a Germán... gracias por los ánimos constantes y por dar a la vida más color... es poco dar las gracias...

1.6.8.	Expresión de Her-2-neu.	45
1.6.9.	Expresión del receptor de factor de crecimiento epitelial: EGFR.	45
1.6.10.	Factor de crecimiento Ki 67.	45
1.7.	Estadificación.	46
1.7.1.	Clasificación clínica.	46
1.7.2.	Clasificación quirúrgica.	47
1.8.	Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio. Papel de la linfadenectomía.	50
1.9.	Tratamiento adyuvante en el adenocarcinoma de endometrio.	66
1.9.1.	Radioterapia.	66
1.9.1.1.	Radioterapia externa.	66
1.9.1.1.1.	Radioterapia externa pélvica.	
1.9.1.1.2.	Radioterapia externa total.	
1.9.1.2.	Braquiterapia.	67
1.9.1.2.1.	Braquiterapia vaginal.	
1.9.1.2.2.	Braquiterapia vaginal exclusiva.	
1.9.1.2.3.	Braquiterapia vaginal profiláctica.	
1.9.1.2.4.	Braquiterapia vaginal radical.	
1.9.1.2.5.	Braquiterapia ginecológica completa.	
1.9.1.3.	Indicadores de radioterapia en estadios iniciales.	68
2.	Hipótesis.	73
3.	Objetivos.	75
4.	Material y métodos.	77
4.1.	Diseño del estudio.	78
4.2.	Población de estudio.	78
4.2.1.	Criterios de inclusión.	78
4.2.2.	Criterios de exclusión.	78
4.2.3.	Análisis de las muestras histológicas.	79
4.2.4.	Preparación preoperatoria y seguimiento postoperatorio.	80
4.3.	Grupos de estudio.	81

4.3.1.	Grupo de linfadenectomía (LINF).	81
4.3.2.	Grupo de histerectomía más doble anexectomía (HT+DA).	82
4.4.	Seguimiento.	85
4.5.	Análisis estadístico.	86
4.5.1.	Estadística descriptiva.	86
4.5.2.	Estadística comparativa.	86
4.5.2.1.	Tests estadísticos.	86
5.	Resultados.	88
5.1.	Estadística descriptiva de la serie.	89
5.2.	Estadística comparativa.	96
5.2.1	Análisis de homogeneidad entre grupos con y sin linfadenectomía.	96
5.2.1.1.	Antecedentes personales y familiares.	96
5.2.1.2.	Características patológicas tumorales.	99
5.2.1.2.1.	Histología.	
5.2.1.2.2.	Invasión miometrial.	
5.2.1.2.3.	Grado de diferenciación tumoral.	
5.2.1.2.4.	Grado de malignidad celular. Grado nuclear.	
5.2.1.2.5.	Alto riesgo de recidiva.	
5.2.1.3.	Variables preoperatorias.	101
5.2.1.4.	Vía de la cirugía.	102
5.2.1.5.	Hallazgos postoperatorios.	102
5.2.1.6.	Tratamiento adyuvante.	104
5.3.	Estudio de supervivencia.	106
5.3.1.	Supervivencia global.	106
5.3.1.1.	Linfadenectomía adecuada.	108
5.3.1.2.	Radioterapia.	110
5.3.2.	Supervivencia libre de enfermedad.	112
5.3.2.1.	Linfadenectomía adecuada.	114
5.3.2.2.	Radioterapia.	116
5.4.	Estudio de factores asociados a la afectación ganglionar.	119

5.4.1. Estudio del número de ganglios asociados a la afectación ganglionar.	120
5.4.2. Estudio del valor de corte de CA 125 asociado a la afectación ganglionar.	122
5.5. Estudio de factores asociados a la supervivencia global y a la recidiva.	123
5.5.1. Estudio univariante.	123
5.5.2. Estudio multivariante.	124
5.6. Estudio de morbilidad.	125
6. Discusión.	129
6.1. Mortalidad y recidiva.	130
6.2. Morbilidad.	141
7. Conclusiones.	147
8. Bibliografía.	149

INTRODUCCIÓN

Cuando me puse a pensar sobre cómo comenzar esta introducción, algunas de las preguntas que aparecieron en mi mente fueron: *¿Qué pensará la gente cuando oye la palabra cáncer? ¿Qué siente una persona cuando le están diciendo que padece un tumor?* Me pregunté a mí misma: *¿Qué significado tiene para ti?* Y decidí recurrir al viejo diccionario de la Real Academia de la Lengua Española que *siempre* ha estado en casa. Decía: del latín *cancer*, masculino. Tumor maligno, duro o ulceroso, que invade y destruye los tejidos orgánicos animales y es casi siempre incurable. La segunda acepción era referente a astronomía. Me sorprendió como a cualquiera. ¡Claro! ¡Que es la decimonovena edición de 1970! Insatisfecha con lo encontrado fui en busca de la última edición, la vigésimo segunda. En ella la primera definición es para el signo zodiacal. La segunda y tercera: Enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada. Tumor maligno. ¡Por lo menos ya no dice que casi siempre es incurable...!

Y es que precisamente creo que es eso lo que una persona automáticamente se pregunta cuando le hablan de *cáncer*: *¿Me voy a morir?* El tiempo se convierte en el centro de la historia de esa persona, y por supuesto, en la del equipo médico que se hará cargo de su tratamiento. El control de la enfermedad y la supervivencia comienzan a ser los retos de ambas partes, que ineludiblemente, empiezan a ser sólo uno en busca de prolongar la vida en las mejores condiciones posibles para el paciente. Porque quizá nadie mejor que el Doctor Gregorio Marañón lo expresó diciendo:

“Si ser Médico es entregar la vida a la misión elegida.

Si ser Médico es no cansarse nunca de estudiar y tener todos los días la humildad de aprender la nueva lección de cada día.

Si ser Médico es hacer de la ambición, nobleza; del interés, generosidad; del tiempo, destiempo; y de la ciencia, servicio al hombre que es el hijo de Dios.

Si ser Médico es amor, infinito amor, a nuestro semejante...Entonces, ser médico, es la divina ilusión de que el dolor, sea goce; la enfermedad, salud; y la muerte vida”.

**1. ANTECEDENTES EN EL ADENOCARCINOMA
DE ENDOMETRIO**

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2000, los tumores malignos fueron la causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas. En muchos países, más de una cuarta parte de las muertes son atribuibles al cáncer. En ese mismo año, 5,3 millones de hombres y 4,7 millones de mujeres presentaron tumores malignos y, en conjunto, 6,2 millones murieron por esa causa.

El pronunciado aumento del número de nuevos casos previsto en todo el mundo, de 10 millones en 2000 a 15 millones en 2020, se debe sobre todo al continuo envejecimiento de la población, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, y también a la tendencia actual de la prevalencia del consumo de tabaco y a la creciente adopción de modos de vida no saludables ⁽¹⁾.

El carcinoma de endometrio (ADCE) es la cuarta causa de cáncer en la mujer en países desarrollados, después del de mama, pulmón y colon ^{(2) (3)}.

En Occidente se estima una incidencia de 17 casos /100000 habitantes/año y una mortalidad de 7/100000 mujeres/año. Según un estudio publicado en el World Journal of Surgical Oncology en el 2004 ⁽⁴⁾, la incidencia es variable, de 8 casos/100000 habitantes en América del Sur hasta 25 casos/100000 habitantes en Estados Unidos. Existen diferencias geográficas y la incidencia más baja es la de la India, de 2 /100000 habitantes, aunque se asiste a un aumento gradual en los países menos desarrollados, por lo que a nivel mundial se sitúa en la octava debido a su frecuencia. España se considera uno de los países con incidencia media: 9,6/100000 mujeres/año.

En Estados Unidos, la mortalidad ajustada por edad a la población mundial, en el período 1986-1990 era de 3,5/100000, siendo menor para las menores de 50 años. En el año 2012 se ha objetivado un mantenimiento en la incidencia en mujeres blancas desde

el 2004, pero se ha asistido a un aumento en mujeres Afroamericanas del 1,9% por año. En España en el período de 1988 a 1990 la mortalidad era de 3,8/100000 y de 4,1/100000 ajustada por edad para el período 1992-2001 ⁽⁵⁾

El intervalo de edad en el que se diagnostica la mayoría de los casos de adenocarcinoma de endometrio oscila entre los 55-65 años. Un pequeño porcentaje del 5% se diagnostica en mujeres por debajo de los 40 años y en un 25% las mujeres aún son premenopáusicas ⁽⁶⁾.

El adenocarcinoma de endometrio representa el 97% de las neoplasias que afectan al cuerpo uterino y el tipo histológico más frecuente es el endometriode, que representa el 80% de los carcinomas endometriales.

1.2. TIPOS DE ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Bokhman, a principios de la década de los 80, sobre el estudio de 366 pacientes con adenocarcinoma de endometrio, estableció dos tipos patogénicos del tumor, de forma que presentó la hipótesis de que el conjunto de alteraciones metabólicas y endocrinas que preceden a la aparición del tumor determinan sus características biológicas, su curso clínico y el pronóstico de la enfermedad ⁽⁷⁾.

El adenocarcinoma de endometrio tipo I se presenta en mujeres obesas, con hiperlipidemia y signos de hiperestrogenismo, como sangrado uterino anovulatorio, infertilidad, inicio tardío de la menopausia e hiperplasia endometrial y mayor tendencia a presentar diabetes y/o hipertensión ⁽⁸⁾. El segundo tipo se caracteriza por la ausencia de estas características, no está asociado a la hiperplasia endometrial, se presenta en general en mujeres postmenopáusicas más mayores y es estrógeno independiente. En el grupo de Bokhman, el tipo I se presentaba en el 65% de las pacientes y el tipo II en el 35%. Las particularidades referidas como más propias del tipo I harían que los tumores que se desarrollan en estas pacientes sean bien o moderadamente diferenciados (82,3% de G1 y G2), la invasión del miometrio sea superficial en el 69,4% de los casos del autor, alta sensibilidad a progestágenos (80,2%) y un pronóstico favorable en definitiva, con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85,6%. En el grupo de pacientes que tienen un adenocarcinoma de endometrio tipo II, donde no están presentes las características asociadas a las alteraciones metabólicas y endocrinas, las características patogénicas hacen que sean tumores de peor pronóstico con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 58,8% y desarrollando tumores de alto grado G3 en el 62,5% de los casos, la invasión miometrial profunda aparece en el

65,7%, la diseminación linfática pélvica es observada en el 27,8% y la sensibilidad a los progestágenos es menor que en el primer grupo (42,5%).

En el adenocarcinoma de endometrio tipo I de Bokhman, asociado a hiperestrogenismo, se sigue una secuencia en la aparición del cáncer, precedido por cambios hiperplásicos, neoplasia endometrial intraepitelial y adenocarcinoma infiltrante.

1.3. FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo se consideran predisponentes para padecer el adenocarcinoma de endometrio tipo I. Para el tipo II no se han identificado unos factores de riesgo tan claros ligados a su aparición.

La hiperestimulación estrogénica sin oposición con gestágenos ha sido la teoría sugerida más convincente desde 1930. Desde mediados de 1970 el carcinoma endometrial se ha estudiado intensamente en busca de factores de riesgo. Estudios epidemiológicos, endocrinológicos y clínicos han evidenciado que la asociación entre el cáncer endometrial y la mayoría de los factores de riesgo pueden explicarse por un incremento en la exposición de estrógenos sin oposición ⁽¹⁴⁾.

a) Hiperplasia endometrial.

La hiperplasia endometrial es una proliferación excesiva de elementos epiteliales y del estroma que conducen a un aumento del espesor endometrial. Se objetiva un aumento de las glándulas sobre el estroma, superior al observado en el endometrio normal ⁽⁹⁾.

En la etiología se responsabiliza a los estrógenos, como los que producen los cambios hiperplásicos y que pueden acabar en un adenocarcinoma. La forma de la que los estrógenos realizan estos cambios es gracias a la acción proliferativa que tienen sobre el endometrio sin la oposición de la progesterona. De esta forma se produce un estímulo continuo y provoca un endometrio proliferativo persistente. Si en algún momento alguna célula se hace independiente del estímulo de los estrógenos, pueden comenzar a existir atipias celulares en la

estructura del endometrio, y pasar a ser susceptibles a la transformación neoplásica ⁽¹⁰⁾.

Los estrógenos pueden estar aumentados por estímulos endógenos o por un aporte exógeno. De forma endógena se pueden ver elevados en algunos tumores ováricos productores de estrógenos (tumor de células de la granulosa, tumor de Brenner, tumor de la teca), síndrome de ovario poliquístico, en la obesidad y en circunstancias que provocan una anovulación permanente. El uso de estrógenos exógenos de forma aislada como parte de la terapia hormonal sustitutiva está claramente asociado al aumento de la patología neoplásica endometrial, desde que la FDA en 1975 informara de su relación. En el estudio *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial* (PEPI) ⁽¹¹⁾ se establece que durante 3 años de terapia hormonal sólo con estrógenos la aparición de hiperplasia endometrial es de un 62% frente al 2% en el grupo placebo.

La incidencia de progresión a carcinoma invasivo de las hiperplasias endometriales complejas con atipias no tratadas se estima en un 25 – 30 % ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾. Entre el 29 y el 40 % de las pacientes diagnosticadas de hiperplasia atípica encontramos la coexistencia con adenocarcinoma endometrial en el estudio anatomopatológico de la histerectomía.

b) Obesidad y dieta ⁽¹⁵⁾.

La prevalencia de la obesidad está aumentando rápidamente a nivel mundial. Estudios epidemiológicos han asociado a la obesidad con un amplio rango de tipos de cáncer, a pesar de que los mecanismos por los cuales la obesidad puede inducir o promover la tumorigénesis, varían según el tipo de tumor. Algunos factores que clásicamente se han relacionado con el aumento de la incidencia de

cáncer en poblaciones obesas, se relacionan con el metabolismo de los azúcares, como por ejemplo, el aumento de la resistencia insulínica, la hiperinsulinemia crónica, y otros factores relacionados con el metabolismo de hormonas esteroideas; y el microambiente inflamatorio del tumor

Se considera un factor independiente de riesgo en el adenocarcinoma endometrial ⁽¹⁶⁾. El mecanismo de influencia está determinado por la conversión periférica de androstenediona a estrona por la aromatasa del tejido adiposo y posteriormente a estradiol, y que ejercería de estimulante en el endometrio sin la compensación de la progesterona ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾. El nivel de riesgo está relacionado con la magnitud de la obesidad. Existe un incremento de 10 veces el riesgo para las mujeres que tienen un exceso de 23 kg y de 3 veces para las que el sobrepeso se encuentra de 9 a 23 kg.

El riesgo se estima que es 2-3 veces más alto entre las mujeres obesas ⁽¹⁹⁾, siendo la obesidad un factor de riesgo tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas, y considerando que el peso que más valor tiene es el actual y no la ganancia de peso en la adultez temprana.

c) Paridad y fertilidad.

Las mujeres nulíparas e infértiles, y aquellas que han tenido ciclos anovulatorios mantenidos en el tiempo presentan un riesgo aumentado de 2 a 3 veces de presentar adenocarcinoma de endometrio ⁽²⁰⁾.

No existen datos concluyentes con respecto al número de hijos. Parazzini et al ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾ encontraron que los embarazos no terminados tienen un menor riesgo, aunque otros estudios consideran que sólo se le atribuye una reducción del riesgo a la

paridad hasta término, sugiriendo que el efecto protector de la gestación depende fundamentalmente del número de gestaciones a término y sobre todo de la primera. Las alteraciones menstruales como los sangrados irregulares, hipermenorreas, ciclos alargados, la amenorrea, el síndrome de ovarios poliquísticos y la infertilidad se han asociado a riesgo mayor de adenocarcinoma, probablemente por el hiperestronismo intrínseco que presentan estas patologías ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾.

d) Menarquia precoz y menopausia tardía:

Brinton et al. ⁽²⁵⁾ encuentran que la menarquia precoz es un factor de riesgo de adenocarcinoma como consideran otros autores; pero además, añade que la primera menstruación antes de los 12 años tiene un riesgo más elevado, y que éste se mantiene tras ajustar por varios factores de confusión (OR:2.6; IC95%:1.3-50).

La menopausia tardía se asocia a mayor riesgo de carcinoma. Esto se explica por la exposición prolongada a estrógenos por ciclos anovulatorios, frecuentes en esta etapa de la vida. Dicha asociación es más fuerte que la existente con la menarquia. Una menopausia por encima de los 55 años tiene un riesgo incrementado del 80% para el cáncer endometrial (RR: 1.8, IC95%:1.1-3.2) ⁽²⁶⁾.

e) Hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Frecuentemente asociadas a obesidad, por lo que deben considerarse marcadores de riesgo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina más que como factores directamente implicados en la patogenia de este cáncer ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾.

f) Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado ⁽²⁹⁾.

La administración de estrógenos en monoterapia (sin progestágenos) para el tratamiento de los síntomas ocasionados por la menopausia, muestra un riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de endometrio de 2 a 8. Esta variabilidad estaría explicada por la variación en el compuesto estrogénico utilizado, la dosis empleada (RR: 3.9, IC95%:1.6-9.5, en las que tomaron 0.3 mg de estrógenos equinos frente a RR: 5.8, IC95%:4.5-7.5 en las que tomaron ≥ 1.25 mg) y la duración del tratamiento disminuye con el número de años después de la supresión del mismo (decrece en 2.5 años, pero se mantiene aún algo más elevado durante 5 a 10 años) (30, 31, 32). Por otro lado, el riesgo aumenta después del primer año de uso y es estadísticamente significativo después de 5 años, siendo el RR: 1.4 (IC95%:1.0-1.8) cuando el consumo estrogénico es de menos de 1 año frente a un RR de 9.5 (IC95%:7.4-12.3) en 10 ó más años (33).

g) Tamoxifeno.

El tamoxifeno ha sido ampliamente estudiado por sus efectos sobre el endometrio en usuarias que padecen un carcinoma de mama.

El mecanismo por el cual parece que el tamoxifeno puede intervenir en el desarrollo de un ADCE es debido a la perturbación que produce en la excreción de las enzimas implicadas en el metabolismo de los estrógenos. Se produciría un aumento de la formación de metabolitos hormonalmente activos y que pueden favorecer la carcinogénesis, como la 4-hidroxiestrone (4-OHE1) y la 16 α -hidroxiestrone, con la concomitante reducción en la formación de metabolitos antiestrogénicos y anticarcinogénicos el 2-hidroxiestradiol y el 2-metoxiestradiol. Se postula que la alteración inducida por el tamoxifeno en los metabolitos estrogénicos y en la depuración del ácido desoxi-ribonucleico

(DNA) está asociada con una expresión alterada de las enzimas que metabolizan estrógenos, CYP1A1, CYP1B1, COMT, NQO1, y SF-1 ⁽³⁵⁾.

Los datos administrados por el “Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial” ofrecieron datos de un incremento de riesgo de ADCE cuando su uso se prolonga más de 66 meses ⁽³⁶⁾. Y este riesgo parece establecerse en un incremento de 2 a 3 veces ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾.

El análisis de resultados con casuística elevada como el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) sugieren un aumento de la incidencia aunque en cualquier caso el beneficio como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama es superior al riesgo y justifica su uso ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾.

h) Las drogas antipsicóticas, el cáncer de mama y ovario y algunas enfermedades ováricas, como los tumores de la teca y la granulosa y el síndrome de ovario poliquístico también han sido relacionadas con el adenocarcinoma de endometrio ⁽⁴¹⁾.

i) Alteraciones moleculares y genéticas.

El 90% de los ADCE son casos esporádicos, mientras que sólo un 10% se deben a casos hereditarios ⁽⁴¹⁾

Paralelamente a los dos modelos de ADCE de Bokhman con sus características ya descritas, también se pueden identificar distintas alteraciones genéticas para ambos patrones. Los ADCE endometrioides y no endometrioides están asociados a mutaciones en diferentes genes. Las alteraciones moleculares

producidas en el ADCE tipo 1 implican mutaciones en PTEN, K-Ras, β cateninas y alteraciones en los genes responsables de la reparación celular. Los ADCE no endometrioides frecuentemente presentan aneuploidías y mutaciones en p53⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

1. Alteraciones en tipo 1.

Los adenocarcinomas de endometrio están caracterizados por una variedad de alteraciones genéticas, siendo la más importante la que se produce en el gen PTEN. Las alteraciones en PTEN se han objetivado hasta en el 83% de los adenocarcinomas y en el 55% de las lesiones premalignas⁽⁴⁵⁾.

El gen PTEN, localizado en el cromosoma 10q23 codifica una proteína con actividad tirosina kinasa y se comporta como un gen supresor de tumores. La inactivación de PTEN está causada por mutaciones que llevan a la pérdida de su expresión (*silenciamiento*) y en menor medida a la pérdida de la heterocigosidad (presente en el 40% de los casos). La proteína codificada por PTEN tiene doble función lipídica y proteín fosfatasa.

La función lipídica fosfatasa provoca detención del ciclo celular en fase G1-S. Además la regulación de los mecanismos proapoptóticos dependientes de AKT y la de los anti-apoptosis a través de bcl-2 está dirigida por PTEN⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾.

PTEN actúa inhibiendo a la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3KCA), controlando los niveles de AKT fosforilado. La mutación de PTEN provoca fosforilación de AKT a través del aumento de la activación de PI3KCA⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾. La mutación de PI3KCA se objetiva en el 36% de los adenocarcinomas de endometrio y aumenta cuando se asocia a la mutación de PTEN⁽⁵⁰⁾.

La actividad proteín kinasa de PTEN interviene en la inhibición de la adhesión, propagación y migración celular, así como en la inhibición del factor de señalización de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Por todo ello, alteraciones en la expresión de PTEN derivan en un crecimiento aberrante y desordenado celular, así como de escape de la apoptosis ⁽⁵¹⁾.

El silenciamiento de PTEN aparece en etapas precoces de la tumorigénesis, ya que se ha objetivado su alteración en lesiones precancerosas y es probable que se produzca en respuesta a factores de riesgo para el ADCE ya conocidos ⁽⁵²⁾.

La inactivación de PTEN generalmente se produce por mutaciones en ambos alelos con la consiguiente pérdida total de función.

Las mujeres con cáncer colorrectal no asociado a poliposis (HNPCC) o síndrome de Lynch tipo II (traslocación 18q11 q12) presenta un riesgo de presentar un carcinoma de endometrio entre el 40 al 60% y 10-12% de cáncer de ovario a lo largo de la vida ^{(53) (54) (55)}. La histerectomía total y salpingooforectomía bilateral es una estrategia eficaz para la prevención de cáncer de endometrio y ovario en mujeres con este síndrome.

La inestabilidad de microsatélites (MSI) está presente en los pacientes con HNPCC. La base molecular del cáncer es la serie acumulada de alteraciones genéticas que conducen a un crecimiento celular descontrolado. La MSI se caracteriza por la acumulación de miles de mutaciones en regiones repetitivas o microsatélites del ADN ⁽⁵⁶⁾. Esto se debe a defectos en los genes que las reparan, entre los que se incluyen el MLH1 o el MSH2. En el ADCE esporádico, el MSI se presenta en el 15- 20% de los casos, sin embargo en esos tumores MLH1 o MSH2 tienen una baja frecuencia de mutación ⁽⁵⁷⁾.

En el caso del ADCE esporádico, la inactivación del MLH-1 por hipermetilación de las bases CpG en el gen promotor, es la principal causa del defecto en la reparación del DNA asociada en ocasiones a la MSI, que generalmente está presente en la hiperplasia endometrial, precursora del carcinoma. Por lo tanto la hipermetilación es considerada como un acontecimiento precoz y previo a la MSI en pacientes con ADCE estrógeno dependiente ⁽⁵⁸⁾.

El hecho que en los carcinomas de endometrio con MSI exista hipermetilación del promotor de MLH-1 y que en los cánceres de colon y estómago con MSI haya hipermetilación del promotor de ciertos genes (p16, TSP-1, IGF-2, HIC-1) ha llevado a algunos autores a especular que las alteraciones en la metilación serían precursoras del llamado fenotipo mutador de microsátélites. Se ha llegado a proponer el término "fenotipo metilador de bases CpG" (CpG island methylator phenotype: CIMP) para este fenómeno ⁽⁵⁹⁾.

En las pacientes con HNPCC con ADCE se observa una mutación heredada en MLH-1, MSH-2, MSH-6 y PMS-2 ⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾, pero el cáncer se desarrolla cuando se produce una delección en el otro alelo de alguno de los genes anteriormente citados en las células endometriales. Una vez que se han completado las dos alteraciones, aparecen los defectos en la reparación del DNA que ocasiona la MSI y conducen al desarrollo de la oncogénesis ⁽⁶²⁾.

Las alteraciones en los genes MLH-1 y MSH-2 inducen a nuevas mutaciones, como las producidas en los genes BAX, IGF1R, que son genes implicados en el control y regulación del crecimiento celular o en los genes hMSH3 y hMSH6, implicados directamente en el propio sistema de reparación de errores.

La inactivación permanente de un mutador primario como MLH-1 presente desde el nacimiento, provoca una inestabilidad que conduce a mutaciones

secundarias en la vía mutadora, como las presentes en los citados hMSH3 y hMSH6 ⁽⁶³⁾ lo que aumenta la inestabilidad genómica y acelera por lo tanto la acumulación de mutaciones en tumores.

Altos porcentajes de mutaciones en PTEN (60-80%) se han objetivado en tumores que también presentan MSI ⁽⁶⁴⁾, a diferencia del grupo que no la presentan (24-35%)

Las mutaciones de PTEN se han observado en mujeres con hiperplasia con y sin atipia y también en ADCE estrógeno dependiente coexistiendo con MSI, lo que sugiere que las mutaciones en PTEN son previas al desarrollo del ADCE.

El hecho de que las pacientes con hiperplasia endometrial con hipermetilación de MLH-1 e MSI desarrollaran un carcinoma endometriode parece indicar que la aparición de la MSI podría constituir un indicador de probabilidad de la transformación maligna.

La significación pronóstica de PTEN es controvertida, pero hay estudios que sugieren la asociación con casos de buen pronóstico.

Las mutaciones en K-ras están presentes en el 10-30% de los ADCE tipo 1 ⁽⁶⁵⁾.

La mayoría de los estudios asocian la presencia de mutaciones en K-ras a la MSI presente en los tumores. La mutación del protooncogen K-ras se relaciona con las primeras fases de desarrollo del cáncer de endometrio. La mutación de K-ras se ha observado en pacientes con hiperplasia endometrial simple, compleja, atípica y en el adenocarcinoma. Parece que algunos autores no la han observado en la hiperplasia granduloquística.

La presencia de mutaciones de la β -cateninas, localizado en 3p21 está presente en el 25-38% de este tipo de ADCE.

Las mutaciones en PTEN, MSI y K-ras suelen coexistir, mientras que las relacionadas con las β -cateninas suelen presentarse de forma independiente ⁽⁶⁶⁾.

La β -catenina, un componente de las E-cadherinas, es esencial en la diferenciación celular y mantenimiento de la arquitectura tisular normal, jugando un papel esencial en el fenómeno de transducción celular. También actúa en la activación de la transcripción en la vía de transducción de señales Wnt. Estas mutaciones provocan la estabilización de una proteína que es resistente a la degradación, produciéndose acumulación intracitoplasmática e intranuclear y activación del gen ⁽⁶⁷⁾. Esta acumulación se ha detectado por inmunohistoquímica, y se ha objetivado mayor incidencia de acumulación nuclear de β -catenina en los ADCE tipo endometrioides (31-47%) frente a otros tipos histológicos (0-3%). Se ha postulado que la acumulación de β -cateninas puede acompañarse de otras alteraciones en otras proteínas Wnt, pero el mecanismo mediante el cual las β -cateninas pueden estar implicadas en el proceso de la tumorigénesis aún no se conoce, aunque en hiperplasias atípicas se ha objetivado alteraciones en la expresión de β -cateninas, lo que puede relacionarse con un evento precoz en la formación del tumor ⁽⁶⁸⁾.

2. Alteraciones en el tipo 2.

La alteración más común en los ADCE con histología seroso-papilar es en el gen supresor de tumores p53 ⁽⁶⁹⁾, que se encuentra en el cromosoma 17 y evita la propagación de células con DNA dañado.

Las mutaciones en p53 están presentes en el 90% de los ADCE seroso-papilares, aunque el mecanismo por el cual se produce esta mutación no está claro aún.

Cuando se produce un daño en el DNA, se produce la acumulación de p53 que produce que se detenga el ciclo celular mediante la inhibición de la fosforilación de la ciclina D1 en el gen del retinoblastoma (Rb) y de este modo la apoptosis celular. La mutación de p53 produce la acumulación de una proteína no funcionante que tiene acción inhibitoria sobre p53, conduciendo a la propagación de células aberrantes. Se ha postulado que la mutación de un alelo se produciría en etapas tempranas del desarrollo del tumor, mientras que la afectación de ambos alelos ocurriría en fases más tardías de progresión del carcinoma.

Otras alteraciones descritas en este tipo de ADCE son la sobreexpresión de Her-2-neu y la inactivación de p16.

P16 es un gen supresor que se localiza en el cromosoma 9p21 y codifica una proteína que interviene en la regulación del ciclo celular. La inactivación del mismo conlleva un crecimiento celular descontrolado y se ha objetivado en el 45% de los ADCE seroso-papilares y en algunos de células claras.

La sobreexpresión de Her-2-neu y la amplificación del gen fue objetivada en el 45% y 70% de ADCE seroso-papilares respectivamente ⁽⁷⁰⁾. Her-2-neu es un oncogen que codifica un receptor transmembrana con actividad tirosina kinasa involucrado en la señalización celular. La reducida o nula expresión de E-cadherina ocurre en el 62% de los ADCE seroso-papilares y en el 87% de los ADCE de células claras. E-cadherina es una proteína transmembrana con cinco dominios extracelulares y un dominio intracelular que conecta con las fibras de actina del citoesqueleto a través de un complejo de una catenina citoplasmática.

El descenso de la expresión de la E-cadherina está asociada con la pérdida de la cohesión intercelular, que parece que es un paso previo a la motilidad de la célula tumoral.

Los tumores E-cadherina negativos estarían relacionados con tumores pobremente diferenciados, con histologías no endometrioides y con tumores con peor pronóstico.

La tecnología de microarrays del DNA permite diferenciar los diferentes patrones de expresión génica entre los tipos histológicos de carcinoma de endometrio y así facilitar la identificación de los genes expresados que ayudan a entender la biología y la evolución clínica de las diferentes formas histológicas del carcinoma.

Se están investigando nuevos agentes terapéuticos en relación con la tirosina reguladora del crecimiento, proliferación y apoptosis celular denominada *mammalian target of rapamycin* (mTOR) que está regulada en la vía AKT-PI3K-mTOR ⁽⁷¹⁾ y aquellas que inhiben el factor de crecimiento epidermoide (EGFR), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), el factor de crecimiento relacionado con el receptor 2 de los fibroblastos (FGFR2) y los receptores de folatos.

La sobreexpresión de p53 y de Her-2-neu se ha relacionado con el pronóstico del ADCE y se expone más adelante.

1.4. DIAGNÓSTICO.

El adenocarcinoma de endometrio produce síntomas desde estadios iniciales. El síntoma principal es la hemorragia uterina anormal, pre o postmenopáusica. Aproximadamente una metrorragia postmenopáusica obedece a causa tumoral en un 20% de los casos, correspondiendo en el 50% de ellos a un adenocarcinoma de endometrio. Según las publicaciones de Creasman ⁽⁷²⁾, el 20% de los sangrados genitales postmenopáusicos se deben a un adenocarcinoma de endometrio, por lo que este debe ser descartado en toda mujer postmenopáusica que presente metrorragia y en cualquier mujer premenopáusica con alteraciones menstruales, con más razón si presenta factores de riesgo. Por lo general, la exploración física no suele aportar mucha información, a no ser que la enfermedad se encuentre en estadios avanzados, y en los cuales la mujer puede consultar por dolor pélvico.

Hay variedad de pruebas que ayudan al diagnóstico del ADCE, entre ellas las más comúnmente usadas son la ecografía ginecológica, el legrado endometrial y la histeroscopia con biopsia endometrial.

1.4.1. ECOGRAFÍA:

La ecografía transvaginal es una herramienta muy útil empleada en la categorización de la metrorragia uterina en mujeres peri o postmenopáusicas, y se convierte en el primer escalón usado por los clínicos en la detección de un ADCE. La facilidad en su realización, la ausencia de complicaciones derivadas de la misma y el no tratarse de una prueba invasiva bien tolerada por las pacientes son las ventajas que convierten a la ecografía en la primera prueba que se realiza a las mujeres con metrorragia uterina anormal ⁽⁷³⁾.

Es muy sensible para la detección de engrosamientos endometriales y para analizar el contenido de la cavidad endometrial, sin embargo, no es una prueba específica ante un hallazgo ecográfico anormal, ya que en ocasiones no es capaz de distinguir entre hiperplasia, pólipo endometrial y cáncer de endometrio ⁽⁷⁴⁾. La ecografía transvaginal se convierte en una prueba de cribado para la realización de otras pruebas, fundamentalmente la histeroscopia que permite realizar biopsia de zonas sospechosas en el mismo momento. El tamaño endometrial utilizado como punto de corte varía de unos autores a otros, entre 4 a 6 mm en una mujer postmenopáusica ⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾.

Cuando el ecografista sospecha patología tumoral durante la realización de la ecografía, debe informar en la medida que le resulte posible de algunos parámetros que orienten al estadiaje en el que se encuentra la enfermedad. Estos son: el tamaño de la tumoración, el grado de invasión miometrial ⁽⁷⁸⁾, la afectación de otros órganos del aparato genital, como anejos o cérvix y la presencia de ascitis.

1.4.2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

El diagnóstico definitivo del carcinoma de endometrio resulta del estudio anatomopatológico de un fragmento de endometrio. Para la obtención de la muestra se puede realizar

1.4.2.1. Microlegrado:

La biopsia endometrial ⁽⁷⁹⁾ ambulatoria representaba el primer procedimiento en el estudio de una paciente con metrorragia. La ecografía vaginal podría aumentar el rendimiento de la prueba, ya que orientaría la zona a biopsiar. La sensibilidad para detectar un carcinoma de endometrio varía entre el 67-96%; la tasa de muestras de tejido inadecuadas para diagnóstico en menopáusicas es del 22% (35% en el estudio ATAC) y la imposibilidad de realizar la biopsia por estenosis

del orificio cervical externo del 1-5%. Ante una biopsia endometrial negativa obtenida con alguno de estos métodos, es obligatorio realizar una histeroscopia y nueva biopsia dirigida.

1.4.2.2. Histeroscopia:

Es la prueba de elección en la práctica clínica para muchos ginecólogos ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾ ⁽⁸²⁾. La posibilidad de realizarla de forma ambulatoria, la sencillez en la realización y posibilidad de obtener una muestra histológica para estudio y la buena tolerancia por parte de las pacientes ha hecho que su uso haya sido ampliamente extendido para el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio.

1.4.2.3. Legrado fraccionado endometrial y endocervical:

Ha sido tradicionalmente muy utilizado, llegando a ser el estándar para el diagnóstico. Sin embargo su uso ha sido desplazado por la histeroscopia con la realización de biopsia ya que se demostró que el legrado infravaloraba el diagnóstico porque había zonas de endometrio que se quedaban sin legar, convirtiéndolo en un procedimiento poco preciso.

1.4.3 MARCADORES TUMORALES.

El uso de marcadores tumorales se ha extendido en la práctica clínica oncológica. Son detectados en suero o fluidos biológicos de los pacientes y son cuantificados gracias a técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales.

Existen Guías de Práctica Clínica ⁽⁸³⁾ ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾ elaboradas por grupos de expertos para el uso de marcadores tumorales. En estas guías no se recoge ningún marcador para el adenocarcinoma de endometrio ⁽⁸⁶⁾. Sin embargo en la literatura se recoge el uso de CA125, CA19.9 y CEA en el contexto del adenocarcinoma de endometrio ⁽⁸⁷⁾.

Un marcador tumoral ideal para el uso en pacientes con cáncer sería aquel que fuera tumor específico, que sus niveles se elevaran al aumentar el tumor y fueran más elevados cuanto más cantidad de tumor hubiera, que aumentara con la existencia de micrometástasis, que los niveles del marcador fueran distintos en población sana y población enferma y que además fuera un método reproducible, seguro y barato de realizar.

1.4.3.1 CA125.

El CA 125 es una glicoproteína de alto peso molecular (mucina) que se sintetiza en los epitelios derivados de la cavidad celómica. Se encuentra en estructuras variadas como pleura, peritoneo, pericardio, miocardio, trompa de Falopio, endometrio, endocérvix y fondo vaginal ⁽⁸⁸⁾. Por tanto, puede ser sintetizada tanto por células normales como malignas. Su uso más extendido es en la evolución del cáncer de ovario tanto en su tratamiento como en su seguimiento. Este marcador es poco específico, ya que puede estar elevado en otras neoplasias como adenocarcinomas (mama, pulmón, de origen digestivo), linfomas, leiomiomas ⁽⁸⁹⁾ o melanomas, así como en procesos patológicos benignos como patología ginecológica (tumores benignos, salpingitis agudas o crónicas, abscesos tuboováricos, endometriosis), hepatopatías (granulomatosis hepática, hepatitis crónica alcohólica o vírica), pancreatitis, insuficiencia renal, derrame pericárdico o pleural, sarcoidosis, tuberculosis peritoneal, colagenosis, procedimientos quirúrgicos o que causan una rotura traumática del peritoneo, como la diálisis peritoneal.

Este marcador tumoral, fuera de ser útil para el cribado en el adenocarcinoma de endometrio por su baja sensibilidad, sí que puede serlo en el caso de enfermedad

en estadio avanzado y para detectar recidivas del tumor, aunque valores normales del marcador no excluye enfermedad metastásica.

El CA125 de segunda generación que incorpora los antígenos M11 y OC125 es más sensible. Su punto de corte está establecido en 35 U/mL. Los valores medios del CA125 son mayores en mujeres premenopáusicas, mayores a su vez que en mujeres postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva y mayores a su vez que en postmenopáusicas sin terapia hormonal.

A pesar de que el CA125 no sea un marcador tumoral adecuado para screening y además ser poco específico, sí que es recomendable la determinación del nivel preoperatorio del mismo ⁽⁹⁰⁾. En primer lugar porque permitiría monitorizar el descenso de los niveles tras la cirugía, teniendo en cuenta que su vida media es de 4 a 7 días. Los valores séricos también aportarían información sobre la agresividad del tumor, de forma que niveles elevados se correlacionarían con el estadio, grado, invasión miometrial y afectación de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos ⁽⁹¹⁾ ⁽⁹²⁾. Así mismo los niveles preoperatorios podrían ofrecer significación pronóstica ya que parecen correlacionarse con el intervalo libre de enfermedad a los 5 años. Se objetiva mayor tiempo libre de recurrencia a los 5 años en las pacientes con niveles preoperatorios inferiores a 35 U/mL. Algunos autores han publicado cifras de supervivencia a los 5 años de 85,6% en aquellas pacientes que presentaban niveles de CA125<30 U/mL frente a un 60% referidas a aquellas que presentaban niveles preoperatorios más elevados.

1.4.4. PRUEBAS DE IMAGEN.

Deben realizarse pruebas de imagen complementarias en el caso de que se sospeche enfermedad metastásica, sea un tumor de bajo grado de diferenciación o la histología

sea desfavorable. Las pruebas radiológicas incluirían: Resonancia magnética nuclear (RMN) para la evaluación local, la Tomografía Axial Computerizada (TC) para la búsqueda de adenopatías o metástasis hepáticas y la Radiografía de tórax. La RMN con contraste parece la técnica más adecuada para la evaluación local, mostrándose superior a la RMN sin contraste o a la TC ⁽⁹³⁾ ⁽⁹⁴⁾.

Los pacientes de bajo riesgo, en principio no precisarían de un estudio preoperatorio de extensión sistemático.

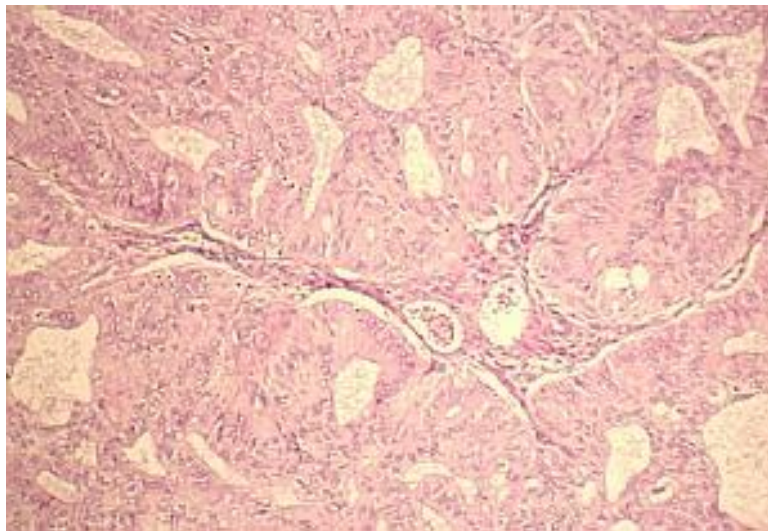
1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO ⁽⁹⁵⁾.

1.5.1. ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE ⁽⁹⁶⁾:

Histológicamente se diferencian algunos muy bien diferenciados (Imagen 1) y otros indiferenciados. Se caracterizan por la presencia de estructuras glandulares o vellosas-glandulares tapizadas por un epitelio pseudoestratificado de células columnares que tienen su eje mayor dispuesto perpendicularmente respecto a la membrana basal y núcleos elongados y orientados en la misma dirección.

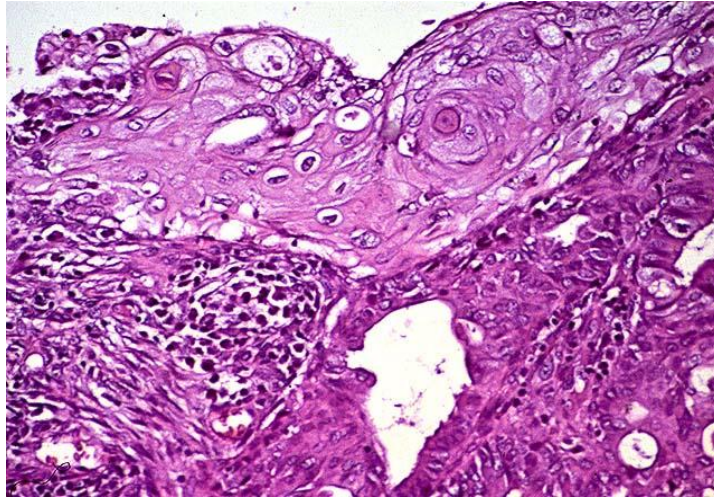
La diferenciación del tumor disminuye cuando disminuyen las estructuras glandulares y aumentan los nidos sólidos y las trabéculas.

Imagen 1. Adenocarcinoma endometriode bien diferenciado.



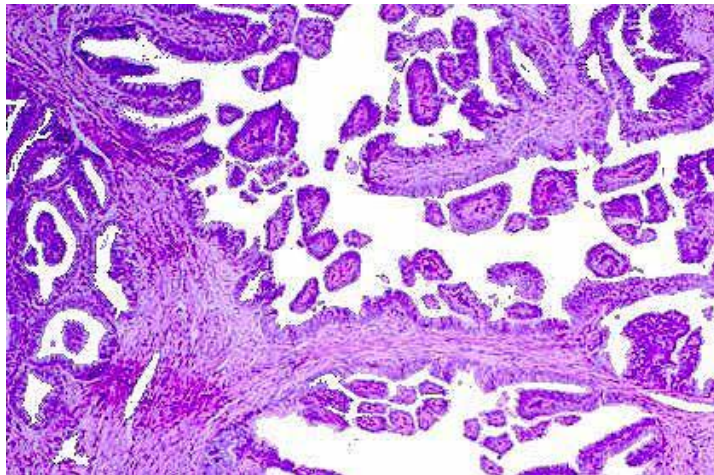
- Variante con diferenciación escamosa: entre el 20 al 50% de los tumores endometrioides tienen un componente tumoral con diferenciación escamosa. Los elementos escamosos no deben ser considerados como parte del componente sólido que incrementan el grado en un tumor endometriode. (Imagen 2).

Imagen 2: Adenocarcinoma con diferenciación escamosa.



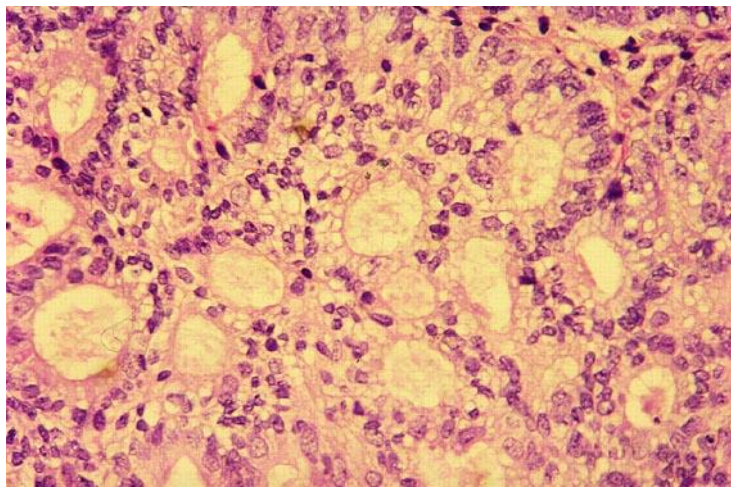
- Variante vellosoglandular: la segunda en frecuencia, generalmente no conforma la totalidad del tumor. Histológicamente se objetivan elementos vellosos con un eje conectivo y vascular, revestidas por células pseudoestratificadas. Este patrón histológico se diferencia de la arquitectura compleja papilar que pueden adoptar los carcinomas serosos o de células claras. (Imagen 3).

Imagen 3. Adenocarcinoma vellosoglandular.



- Variante secretora: en algunas ocasiones están constituidos por glándulas tapizadas por un epitelio que contiene grandes vacuolas con glucógeno que imitan al epitelio secretor inicial. Tienen mínima atipia nuclear, y puede ocupar toda la extensión tumoral o coexistir con un carcinoma endometriode sin diferenciación. (Imagen 4).

Imagen 4. Adenocarcinoma con cambios secretores.



- Variante de células ciliadas: en los adenocarcinomas endometrioides pueden observarse células ciliadas, pero sólo cuando la mayoría de las células están tapizadas por cilios es cuando se habla de esta variante.

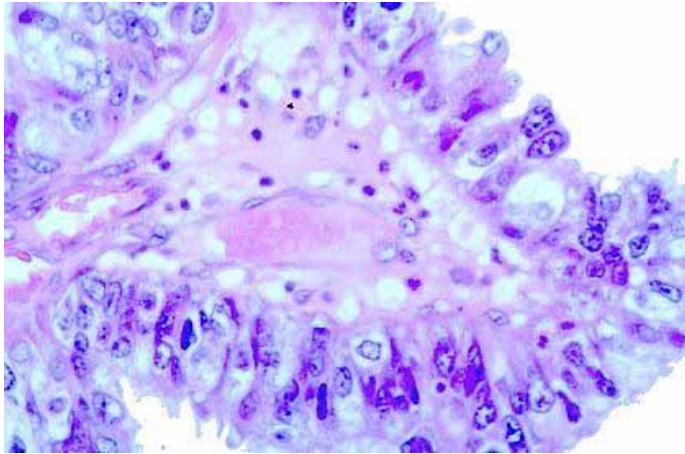
1.5.2. CARCINOMA SEROSO-PAPILAR. (Imagen 5).

En la mayoría de las ocasiones, el tipo seroso está caracterizado por una arquitectura papilar, de ahí que se denomine también seroso-papilar.

Las papilas están constituidas por ejes fibrovasculares gruesos revestidos por micropapilas. Las células y los núcleos son redondeados sin orientarse perpendicularmente a la membrana basal, los núcleos están en posición apical,

son indiferenciados y tienen grandes nucleólos. Con frecuencia se observan mitosis y células atípicas multinucleadas. También pueden objetivarse focos de necrosis y nidos sólidos, y en el 30% de los casos cuerpos de psamoma.

Imagen 5. Adenocarcinoma de endometrio seroso-papilar.



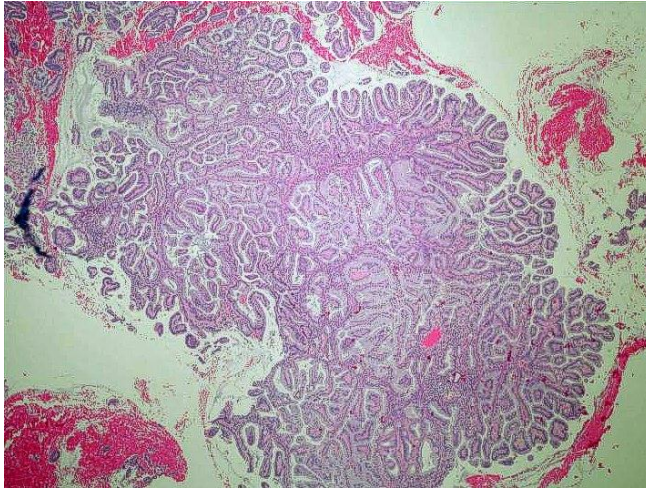
Este tipo de adenocarcinoma se considera de alto grado y puede estar precedido del carcinoma seroso intraepitelial.

1.5.3. CARCINOMA MUCINOSO. (Imagen 6).

Este tipo de adenocarcinoma se caracteriza por la existencia de mucina intracitoplasmática, ya que en los endometrioides y en el de células claras puede localizarse intraluminal, y casi todos son de grado I. La mucina intracitoplasmática puede objetivarse con la técnica de tinción de hematoxilina-eosina.

Algunos carcinomas mucinosos pueden adoptar un patrón microglandular, o de forma más rara, diferenciación intestinal, con la presencia de células caliciformes.

Imagen 6. Adenocarcinoma mucinoso grado I.



1.5.4. CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS. (Imagen 7)

Carcinoma de alto grado, caracterizado por células claras “en tachuela” ricas en glucógeno que se proyectan hacia las luces y los espacios papilares. Estas células tienen núcleos pleomorfos y muchas veces multinucleados.

Pueden adoptar un patrón arquitectural tubular, papilar, túbulo-quístico, sólido o varios de ellos. Raramente se objetivan cuerpos de psamoma.

Imagen 7. Adenocarcinoma tipo células claras patrón papilar.

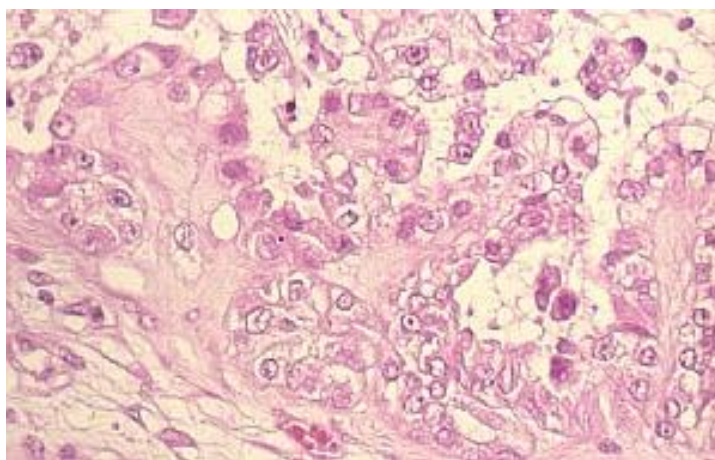


Imagen 8. Adenocarcinoma de células claras patrón glandular y microquístico.

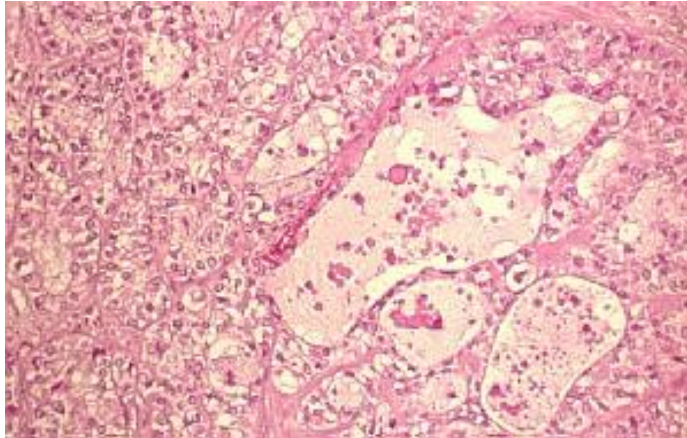


Imagen 9. Células claras.

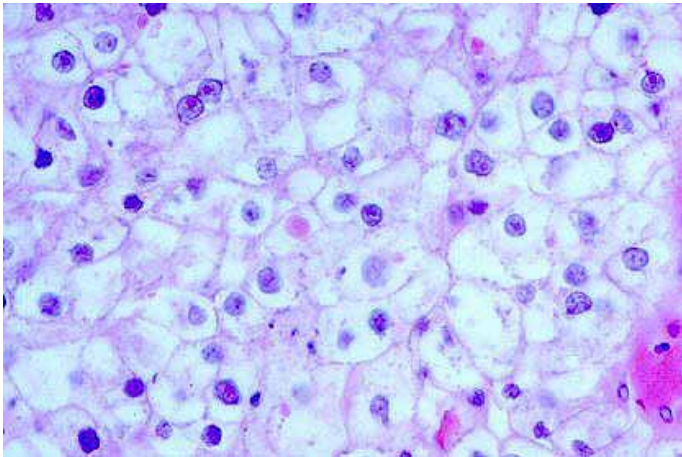
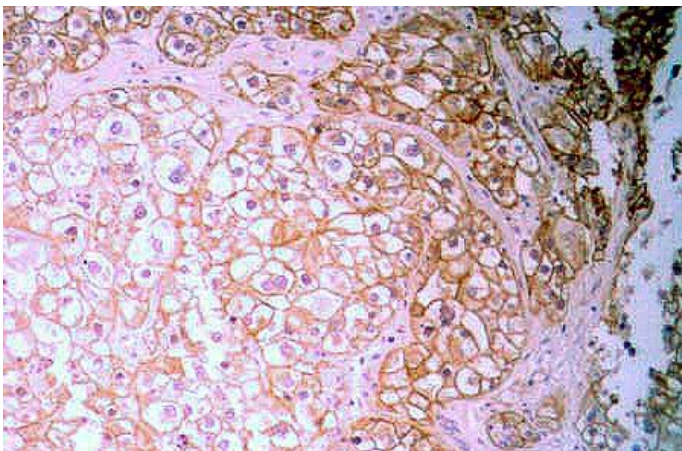


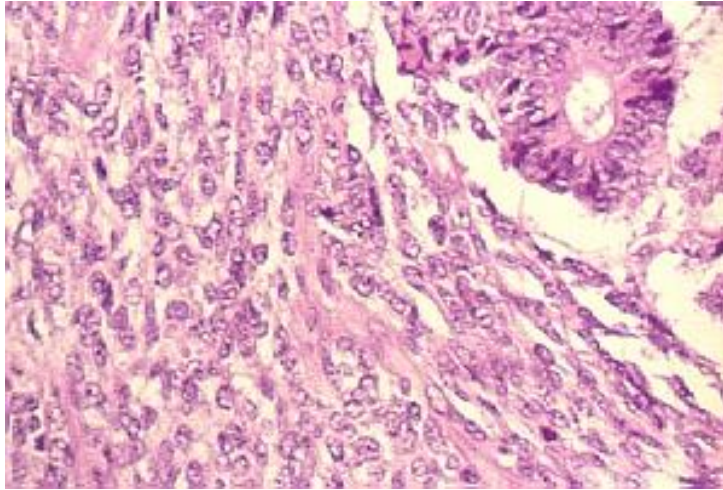
Imagen 10. Células claras



1.5.5. CARCINOSARCOMA O TUMOR MESODERMAL MIXTO
MALIGNO. (Imagen 11)

Aquellos tumores que tienen componente mesodermal y otro epitelial.

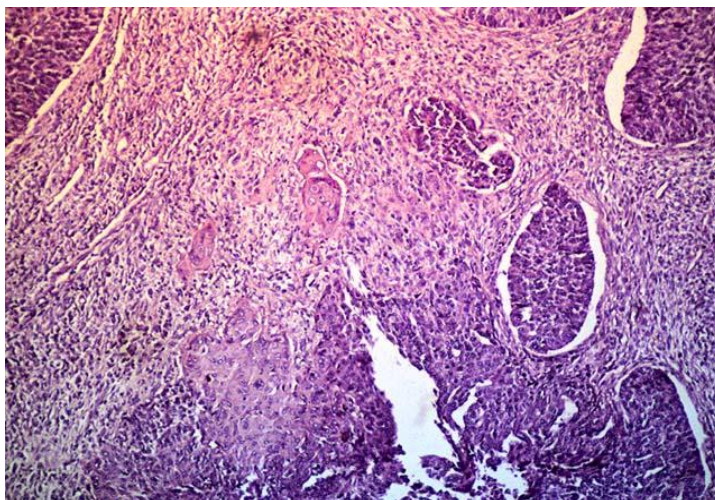
Imagen 11. Carcinosarcoma.



1.5.6. INDIFERENCIADO. (Imagen 12)

Este tipo de tumores se caracteriza por la escasa diferenciación celular.

Imagen 12. Carcinoma indiferenciado.



1.6. FACTORES PRONÓSTICO HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS.

1.6.1. TIPO HISTOLÓGICO.

El 10% de las pacientes presentan tipos histológicos de mal pronóstico, como los seroso-papilares, de células claras o adenoacantocarcinoma. El endometrioide es el de mejor pronóstico.

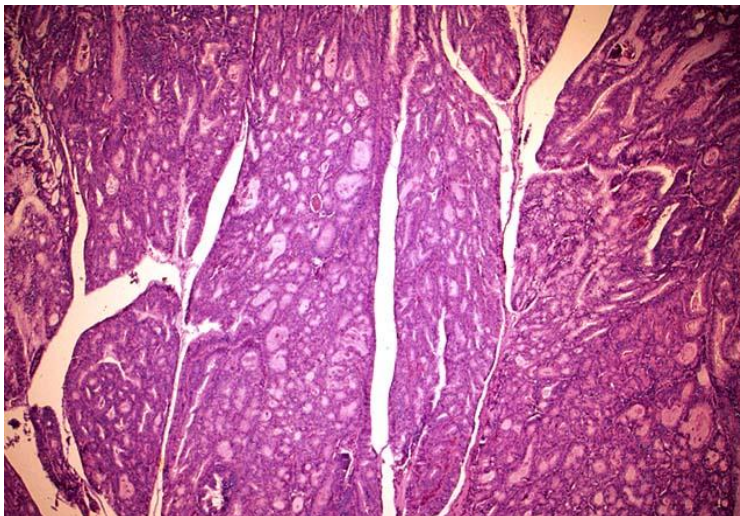
1.6.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

Se basa en la cantidad de componente glandular o patrón sólido que tenga la neoplasia, por lo que es más correcto hablar de grado de diferenciación tumoral, que de grado de malignidad. Según la FIGO, se distinguen tres grados.

- Grado 1 (G1).

Bien diferenciado (patrón sólido menor del 5 %). (Imagen 14).

Imagen 14. Grado 1.



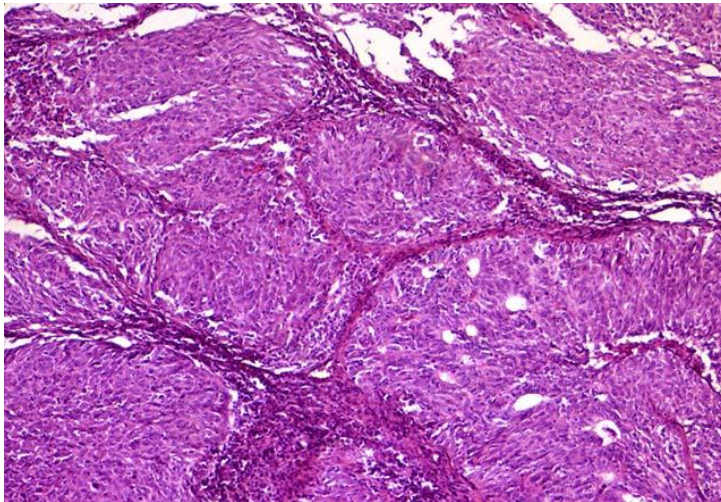
- Grado 2 (G2).

Moderadamente diferenciado: patrón sólido del 6 – 50 %.

- Grado 3 (G3) (Imagen 15).

Poco diferenciado: patrón sólido más del 50 %.

Imagen 15. Grado 3



Este grado, en un primer momento, estaba dado por el factor arquitectural, la FIGO añade el grado de atipia nuclear, y así se tiene, que una atipia nuclear importante eleva el grado en una unidad.

- GRADO NUCLEAR 1. Carcinomas cuyas células presentan núcleos ovalados y de cromatina regularmente distribuida.
- GRADO NUCLEAR 2. Carcinomas cuyas células presentan núcleos que no corresponden ni al grado 1 ni al grado 3.

- GRADO NUCLEAR 3. Carcinomas cuyas células presentan núcleos pleomórficos marcadamente agrandados con una cromatina irregularmente distribuida de gránulos toscos y macro-nucleólos eosinofílicos.

La profundidad de invasión miometrial y el grado de diferenciación son los dos factores más importantes. A mayor grado y mayor invasión del miometrio, mayor riesgo de recurrencias vaginales, de metástasis linfáticas y a distancia y también de citología peritoneal positiva.

1.6.3. INVASIÓN DEL MIOMETRIO ⁽⁹⁷⁾.

A mayor invasión miometrial, la evolución de la enfermedad es más desfavorable, y a medida que la invasión miometrial es más profunda, el acceso hacia el sistema linfático aumenta, por lo tanto, las probabilidades de diseminación y recurrencia son mayores. El indicador más sensible de extensión de la enfermedad es la distancia entre el miometrio tumoral y la serosa uterina. Las pacientes con tumores que están a menos de 5 mm de la serosa, tienen más probabilidad de extensión, recurrencia y de muerte, que las pacientes con tumores a más de 5 mm.

1.6.4 RECEPTORES HORMONALES.

Los receptores de estrógeno y progesterona se relacionan con mayor diferenciación tumoral, menor profundidad de la invasión miometrial y baja incidencia de metástasis ganglionares.

1.6.5. INVASIÓN VASCULO-LINFÁTICA.

Está directamente relacionada con la proporción de metástasis ganglionares y un factor de gran importancia reflejado en la literatura más reciente ⁽⁹⁸⁾.

En una serie de 500 pacientes se objetivó que la positividad de ganglios paraaórticos cuando eran negativos los pélvicos era del 2%, ascendiendo a un 47% si los pélvicos eran positivos. Si además del estadio ganglionar pélvico se asociaba la invasión vasculolinfática, se objetivaba que con ganglios pélvicos negativos e invasión vasculolinfática negativa, sólo había un 0,8% de metástasis paraaórticas. Si existía invasión vasculolinfática o los ganglios pélvicos eran positivos, la proporción de afectación de ganglios paraaórticos era de un 31%.

1.6.6. EXTENSIÓN CERVICAL.

La afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos está aumentada cuando está afectada la región ístmico-cervical.

1.6.7. EXPRESIÓN DE P53.

Las anomalías en p53, un gen supresor de tumores, han sido consideradas como importantes en el desarrollo de la tumorigénesis.

Se encuentra en fases avanzadas y en tumoraciones con mala diferenciación celular, ausencia de receptores y mayor agresividad, constituyendo uno de los factores predictivos más fiables de mal pronóstico ⁽⁹⁹⁾ ⁽¹⁰⁰⁾. En los tumores en estadio IV p53 es sobreexpresado dos veces más que en otros estadios, así como en aquellos casos con mayor riesgo de recurrencia. La sobreexpresión de p53 también se produce en los casos de adenocarcinoma de endometrio estadio I con peor pronóstico.

1.6.8. EXPRESIÓN DE HER-2/NEU.

La amplificación del oncogen *HER-2/neu* se encuentra en estadios avanzados, invasiones miometriales profundas y predice un mal pronóstico. La sobreexpresión de produce en el 30% de los carcinomas de endometrio, el 80% de los casos son de histología serosopapilar ⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾. A veces está asociado a la sobreexpresión de p53 y parece que la amplificación de este oncogen tiene un efecto más limitado pero cuando está en asociación con presencia de p53 parece aumentar el efecto de esta última.

1.6.9. EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPITELIAL: EGFR.

Parece que la expresión del EGFR está correlacionada con las células de tipo no endometrioides y metástasis tumorales en el momento del diagnóstico. La sobreexpresión del receptor de este factor de crecimiento parece que se asocia a la disminución de la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma endometrioides, de células claras y seroso-papilar ⁽¹⁰³⁾.

1.6.10. FRACCIÓN DE CRECIMIENTO: Ki 67

La sobreexpresión de Ki 67 ha sido relacionada, junto con otros factores inmunohistoquímicos con el peor pronóstico de carcinoma endometrial. ⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾

1.7. ESTADIFICACIÓN.

1.7.1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

En el caso de mujeres que por sus condiciones médicas exista imposibilidad de estadificación quirúrgica, se utilizará para su clasificación la antigua clasificación clínica de la F.I.G.O. de 1971. En la tabla 1 se correlaciona con los estadios de la clasificación del cáncer de la *American Joint Comitee for Cancer (AJCC)* conocida como TNM, basado en la extensión del tumor (T), la afectación de ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M). (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación FIGO 1971 y correlación TNM

Categorías TNM		Estadios FIGO		
T0				No se evidencia tumor primario
Tis		0		Carcinoma in situ
T1		I	IA IB	Tumor confinado al cuerpo Cavidad mide \leq 8 cm Cavidad mide \geq 8 cm
T2		II		Tumor ha invadido cuerpo y cérvix
T3		III		El tumor se ha extendido fuera del útero pero no de la pelvis verdadera
T4		IV	IVA IVB	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto pero no se extiende fuera de la pelvis verdadera. Metástasis a distancia

1.7.2. CLASIFICACIÓN QUIRÚRGICA.

CLASIFICACIÓN FIGO.

En 1988 la FIGO recomendó que la estadificación del adenocarcinoma de endometrio debía ser quirúrgica (Tabla 2) para verificar la histología y el grado de diferenciación del tumor, por lo que la nueva clasificación invalidó la clasificación clínica de 1971 para los casos quirúrgicos, en la que existía poca concordancia entre el estadio y la extensión de la enfermedad, lo que dificultaba un tratamiento adecuado. Para los tumores tratados con radioterapia, se utiliza la clasificación clínica de 1971.

En el año 2009 se realizó una nueva clasificación FIGO con cambios respecto a la previa. (Tabla 3).

En la nueva clasificación FIGO del 2009 no se subdivide el estadio I en A, B y C, si no que sólo se establece la invasión miometrial menor del 50%, lo que correspondería a estadio IA, y mayor o igual al 50%, y sería IB.

En la clasificación del 2009 no se establece diferencia entre estadio IIA, para la afectación glandular del cérvix y IIB para la estromal, ya que la invasión glandular en la nueva clasificación no es considerada estadio II, si no I. El estadio IIIC, es ahora subdividido en IIIC1, para la afectación de ganglios pélvicos, y IIIC2 para la invasión de ganglios paraaórticos, con o sin afectación de los pélvicos.

El estadio IV permanece sin cambios en la nueva clasificación.

Tabla 2. Clasificación FIGO 2003.

CLASIFICACIÓN FIGO 2003 PARA EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	
Estadio I^a	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	No invasión del miometrio
IB	Invasión menor al 50% del miometrio
IC	Invasión mayor o igual al 50% del miometrio
Estadio II	Tumor que invade el cérvix pero no se extiende fuera del útero
IIA	Tumor que invade las glándulas endocervicales
IIB	Tumor que invade el estroma cervical
Estadio III^a	Extensión tumoral local y/o regional^c
IIIA	Tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anejos
IIIB	Invasión vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis de ganglios pélvicos y/o paraaórticos
	IIIC1 Ganglios pélvicos positivos.
	IIIC2 Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV^a	Tumor invade la vejiga y/o la mucosa intestinal y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor invade la vejiga y/o la mucosa intestinal
IVB	Metástasis tumorales, incluyendo metástasis intraabdominales o ganglios inguinales positivos

^a Incluye grado 1, 2 o 3

Tabla 3. Clasificación FIGO 2009

CLASIFICACIÓN FIGO 2009 PARA EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	
Estadio I^a	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	No invasión o invasión menor del 50% del miometrio
IB	Invasión igual o mayor al 50% del miometrio
Estadio II	Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende fuera del útero^b
Estadio III^a	Extensión tumoral local y/o regional^c
IIIA	Tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anejos.
IIIB	Invasión vaginal o parametrial
IIIC	Metástasis de ganglios pélvicos y/o paraaórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos.
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV^a	Tumor invade la vejiga y/o la mucosa intestinal y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor invade la vejiga y/o la mucosa intestinal
IVB	Metástasis tumorales, incluyendo metástasis intraabdominales o ganglios inguinales positivos
^a	Incluye grado 1, 2 o 3
^b	Invasión de glándulas endocervicales debe ser considerado estadio I
^c	Citología positiva debe ser comunicado separadamente sin cambiar el estadio

1.8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO. PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA.

El tratamiento primario del adenocarcinoma de endometrio es quirúrgico, con la realización de histerectomía total extrafascial y salpingo-ooforectomía bilateral más lavado peritoneal para estudio citológico.

La clasificación del adenocarcinoma de endometrio es siempre quirúrgica según las recomendaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de tal forma que el estadio III comprende la afectación regional o de la pelvis por el tumor, y el IIIc se define como la presencia de metástasis linfáticas pélvicas y/o paraaórticas.

La FIGO en 1988 estableció la necesidad de la evaluación de los ganglios linfáticos en toda paciente a la que se le realiza cirugía para una correcta estadificación, ya que en pacientes con estadio I de la enfermedad los ganglios linfáticos son el lugar donde más frecuente metastatiza el tumor y la identificación de la situación ganglionar de cada paciente permite conocer qué pacientes pueden beneficiarse más de un radioterapia extensa ⁽¹⁰⁶⁾.

La linfadenectomía pélvica, por lo tanto, según estas guías de práctica clínica, debería realizarse en todos los casos, excepto cuando las condiciones de la paciente, por razones de morbilidad o anestésicas, no lo permita, o en los adenocarcinomas de endometrio tipo endometriode grado 1, sin invasión miometrial. Además, la linfadenectomía paraaórtica debería realizarse en ciertas situaciones: histología desfavorable, elevación del CA125, ganglios paraaórticos palpables o engrosados objetivados en alguna prueba de imagen, ganglios pélvicos positivos, evidencia de enfermedad extrauterina o invasión vasculolinfática.

Cuando exista afectación del estroma cervical, y esta sea conocida, debería realizarse una histerectomía radical con parametrectomía.

En caso de enfermedad extrauterina debería intentar conseguirse una cirugía citorreductora óptima ⁽¹⁰⁷⁾. Según un trabajo publicado en el 2004 ⁽¹⁰⁸⁾, en una serie de 85 pacientes con estadios III y IV, se evaluó la supervivencia y la morbilidad de las pacientes con estadios IIIc y IV que habían recibido cirugía óptima frente a las que habían tenido cirugía subóptima, aunque se excluyeron los tipos serosopapilar y de células claras. Se objetivó una supervivencia de 17,8 meses en el grupo de cirugía óptima frente a 6,8 meses en el grupo de subóptima, diferencias que obtuvieron significación estadística. Las complicaciones postoperatorias también resultaron mayores en el que no se pudo realizar cirugía óptima.

En el abordaje quirúrgico, ya está lejos de ser la laparotomía media la vía de elección. La vía laparoscópica, cada vez más está siendo la vía elegida en el tratamiento del adenocarcinoma de endometrio. La vía vaginal asistida por laparoscopia convencional, o en los centros donde se dispone de él, asistida por robot ⁽¹⁰⁹⁾, permite una correcta estadificación y proporciona menos complicaciones postoperatorias, con un menor tiempo de estancia hospitalaria. El equipo de Magriñá ⁽¹¹⁰⁾ ha realizado en la Clínica Mayo un estudio retrospectivo para evaluar la supervivencia y la recurrencia a cinco años de las pacientes con estadio I clínico que fueron intervenidas por vía laparoscópica. Las cifras obtenidas fueron similares a las que tenían por vía laparotómica.

Posteriormente se han publicado algunos estudios randomizados que apoyan que la vía laparoscópica produce menos morbilidad a la paciente que la vía laparotómica y evita las limitaciones de la vía vaginal exclusiva, permitiendo obtener información anatomopatológica adecuada para una correcta estadificación ⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾.

A pesar de las recomendaciones de la FIGO expuestas anteriormente, la realización de la linfadenectomía pélvica sistemática se convierte en uno de los mayores puntos de controversia en el manejo del adenocarcinoma de endometrio en la actualidad, tanto por el beneficio supuestamente atribuido en términos de supervivencia, como la identificación del número de ganglios que debe ser extirpado para conseguir tal beneficio.

La incidencia de ganglios linfáticos afectados en pacientes con adenocarcinoma de endometrio limitado al útero varía de un 5% al 18% ⁽¹¹³⁾

Creasman et al. ⁽¹¹⁴⁾ publicó en 1987 un estudio multicéntrico de la GOG realizado en 43 hospitales de EEUU con 621 pacientes en estadio clínico I.

La afectación ganglionar pélvica en estadio I fue del 9,3%, pero si se hacía el estudio según el compromiso miometrial del tumor, se objetivó que los ganglios pélvicos eran en un 25% positivos si el tercio externo del miometrio estaba comprometido. La misma diferencia de afectación se mantuvo en el caso de las metástasis paraaórticas, que globalmente fueron de un 5,4%, pero si se afectaba el tercio externo miometrial era de un 17,2 %, mientras que si sólo había afectación del tercio medio o tercio interno miometrial el porcentaje de metástasis era de un 0,9% y 2,8% respectivamente.

Incluyó un 12% de pacientes que cuando se procedió a la cirugía se evidenció la presencia de enfermedad extrauterina, y de este grupo, el 51% tenían metástasis en ganglios pélvicos y el 23% en ganglios paraaórticos.

El grado histológico del tumor también se vio como factor que influía en el porcentaje de afectación de los ganglios. A mayor grado histológico, la afectación también era

mayor. Existía un 2,7% de metástasis ganglionares pélvicas en tumores G1 y hasta el 18,3% si tenían un G3. La diferencia en la afectación de ganglios paraaórticos era paralela: 1,6% en G1, 4,8% en los G2 y hasta un 11% en los G3.

Clasificó a las pacientes en 3 grupos de riesgo de tener metástasis ganglionares según el porcentaje de ganglios pélvicos y paraaórticos positivos encontrados al subdividirlos según la invasión miometrial y el grado de diferenciación.

El subgrupo de bajo riesgo lo integraban las pacientes con estadio I, invasión miometrial menor del 50% y grado de diferenciación 1, o grado 2 sin invasión miometrial. Este grupo tenía un riesgo de afectación ganglionar menor al 5%.

Las pacientes de alto riesgo eran aquellas afectas de un adenocarcinoma con invasión miometrial mayor al 50%, grado 3 de diferenciación o estadio II. Estas pacientes tenían un riesgo mayor al 10% de tener adenopatías positivas.

El grupo de riesgo intermedio tenía una probabilidad entre un 5-10% de afectación ganglionar.

Concluyó que no era necesario hacer una linfadenectomía a todas las pacientes. Sugirió realizar estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para ver la invasión miometrial y así, tomar la decisión de realizar una linfadenectomía. En algunos pacientes sería necesaria RT post-operatoria.

Desde el punto de vista pronóstico la afectación de ganglios pélvicos o paraaórticos influiría en una disminución de la supervivencia a los 5 años que se establece entre en 44-52%.

Sin embargo la disección de los ganglios paraaórticos aumentaría la morbilidad, más aún si se recibe radioterapia en esta zona posteriormente.

Hasta hace poco tiempo, los estudios publicados sobre el impacto de la linfadenectomía en la supervivencia defendían la realización sistemática de la misma porque encontraban un beneficio en la supervivencia, particularmente en las pacientes que presentaban metástasis linfáticas, en las que se podía realizar un tratamiento adyuvante individualizado.

En 1995 el grupo de Kilgore⁽¹¹⁵⁾ publicó un estudio de comparación de la supervivencia en pacientes a las que no se les había y a las que se les había hecho muestreo ganglionar durante la cirugía. Incluyó a 649 pacientes a las que se les había realizado de forma sistemática una histerectomía total más doble anexectomía más lavado peritoneal. La decisión de realizar muestreo ganglionar y la extensión de dicha linfadenectomía se realizó en base a datos anatomopatológicos, características de cada paciente, como edad y obesidad, el deseo de incluir a las mujeres en protocolos de estadificación y a criterio del cirujano. Se definió el muestreo ganglionar múltiple cuando al menos los ganglios provenían de al menos cuatro áreas ganglionares, entre las que se incluyeron: grupo derecho e izquierdo de la íliaca común, íliaca externa, íliaca interna y cadena ganglionar del obturador. Se definió muestreo ganglionar limitado cuando este no se realizaba en estos cuatro sitios. La clasificación de bajo riesgo incluyó a las pacientes con enfermedad confinada al cuerpo uterino y a las de alto riesgo cuando presentaban afectación cervical, anexial, de la serosa o lavado peritoneal positivo.

A 212 pacientes además, se había realizado una media de extirpación ganglionar de 11, a 205 la media de ganglios resecados era de 4, y a 208 no se les practicó ningún tipo de

linfadenectomía. Los tres grupos eran homogéneos en cuanto a grado histológico, profundidad de la invasión del miometrio, presencia de metástasis anexiales, afectación cervical y positividad del líquido peritoneal. La media de seguimiento de las pacientes fue de 3 años. En los resultados observaron una mejor supervivencia estadísticamente significativa de las pacientes a las que se les había realizado algún tipo de muestreo ganglionar. Se objetivó mejor supervivencia cuando se realizaba muestreo ganglionar.

En este estudio se atribuye a la linfadenectomía un supuesto beneficio terapéutico, ya que se objetivó una mejora en la supervivencia de las pacientes con amplio muestreo ganglionar, en términos de supervivencia global, tanto en las pacientes de alto como en las de bajo riesgo. Esta mejora significativa en la supervivencia no se vio alterada al extraer del análisis a las pacientes que habían recibido radioterapia previamente a la cirugía.

Así mismo los resultados de supervivencia global fueron estadísticamente significativos también en las pacientes a las que exclusivamente se realizó tratamiento quirúrgico, sin radioterapia pre o postoperatoria.

El estudio de la supervivencia de las mujeres a las que se le realizó un muestreo ganglionar múltiple frente a las que sólo se realizó un muestreo limitado pélvico no mostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, si se realizaba por separado el estudio de supervivencia de pacientes con muestreo ganglionar múltiple y limitado en función de si era de alto o bajo riesgo, sí que se observaron diferencias con significación estadística, en el grupo de alto riesgo con $p=0,0006$ y en el bajo riesgo $p=0,026$.

También se encontró una mejor supervivencia en las pacientes a las que se les había realizado un muestreo amplio y además recibieron radioterapia externa postoperatoria.

En el estudio publicado en el Journal of Clinical Oncology por Cragun et al ⁽¹¹⁶⁾ en el año 2005 se realizó un estudio retrospectivo de 509 pacientes que cumplían los criterios de estadio I o estadio II oculto a las que se le había realizado histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica o pélvica y paraaórtica. Su objetivo era estudiar el beneficio de la linfadenectomía sistemática en aquellas pacientes que tenían un estadio precoz de la enfermedad, más que evaluar el efecto de *debulking* que obviamente está más relacionado con el cáncer metastático. Los autores objetivaron un aumento de la supervivencia en las pacientes a las que se les había realizado linfadenectomía extensa, con más de 11 ganglios linfáticos resecados y adenocarcinoma de endometrio grado 3 sin evidencia de cáncer metastático en el momento de la cirugía. El número de ganglios extirpados no estuvo relacionado con una mejoría en la supervivencia en los casos con grado de diferenciación 1 ó 2. La realización de linfadenectomía de ganglios paraaórticos no estuvo relacionada con un beneficio en la supervivencia, probablemente por la baja incidencia de metástasis en estos ganglios en la población de estudio (3%).

El beneficio de la linfadenectomía extensa se presupone por la identificación de pacientes con ganglios linfáticos afectados que se pueden beneficiar de radioterapia adyuvante. Las cifras de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad fueron de 55% y 48% respectivamente para pacientes que tuvieron ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos afectados. Sin embargo las cifras de supervivencia se mantuvieron en el análisis multivariado independientes de la radioterapia adyuvante, lo que indica que el beneficio de la linfadenectomía extensa no sólo es atribuible a la identificación de metástasis ganglionares para una radioterapia posterior. El hecho de que al excluir del estudio al grupo de mujeres con metástasis ganglionares pélvicas o paraaórticas se mantuvieran diferencias en las cifras de supervivencia apoya la teoría de que en el acto

de la linfadenectomía también se extirpan micrometástasis ocultas que no resultan diagnosticadas por el anatomopatólogo.

Las dos limitaciones principales de este estudio son: el primero que establece un número de ganglios para la realización de la comparación y que el número de ganglios resecados no sólo depende del acto quirúrgico sino también de la identificación de los mismos por el anatomopatólogo. El segundo el sesgo de selección se debe en parte a que en el estudio de supervivencia no se incluyó a las pacientes que no tuvieron ningún ganglio resecado. Estas pacientes sin linfadenectomía fundamentalmente correspondieron a tumores sin invasión miometrial, grado 1 de diferenciación y grado histológico endometriode o mucinoso. Sin embargo, aquellas pacientes con más de 11 ganglios resecados tendían a tener un estadio FIGO más alto. Este hecho y que la administración de radioterapia adyuvante fuera decisión del médico, también forman parte del sesgo de selección.

El beneficio de realizar linfadenectomía paraaórtica no queda establecido en este estudio debido al bajo número de pacientes en las que se llevó a cabo. Estudios previos parecen concluir que existe beneficio en la supervivencia entre las pacientes con metástasis en ganglios aórticos a las que se realizó linfadenectomía y aplicación de radioterapia externa adyuvante, aunque también existe aumento en la tasa de complicaciones intra y postoperatorias.

El estudio de Chan y colaboradores ⁽¹¹⁷⁾ es el estudio multicéntrico más amplio realizado en Estados Unidos en más de 39000 mujeres con adenocarcinoma de endometrio aunque con limitaciones en el grado de evidencia por ser un estudio de cohortes. En dicho estudio, 12333 de las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico con linfadenectomía, y se concluyó que la supervivencia a los 5 años en las

mujeres en las que se realizó linfadenectomía fue: en estadio I fue del 95,5%, en el II: 90,4%, en el III: 73,8 % y en el estadio IV: 53,3%. En aquellas que no la recibieron la supervivencia fue de: 96,6%, 82,2%, 63,1% y 26,9% para los estadios I-IV respectivamente. La supervivencia fue estadísticamente mejor en los estadios II, III y IV. Pero cuando se analiza el estadio I por grupos de riesgo se objetivó que los tumores poco diferenciados, G3, también tenían una supervivencia mayor si se realizaba linfadenectomía: 90% frente a 85% con $p < 0,001$. El análisis multivariado confirmó que la linfadenectomía era un factor independiente asociado a una mejor supervivencia global. Estos autores, en otro estudio refirieron además, que el número de ganglios extirpados influía en la supervivencia, de modo que a mayor número de ganglios resecaados, mejor era la supervivencia. Además la mayor resección ganglionar aumentaba la supervivencia en mujeres con ganglios positivos. Por lo tanto, en este estudio, la radicalidad de la linfadenectomía se situó como factor independiente de supervivencia.

Posteriormente se han publicado dos estudios randomizados que concluyen que la linfadenectomía no aporta diferencias en la supervivencia de pacientes con y sin linfadenectomía.

El estudio ASTEC (Randomized Trial of Lymphadenectomy and of Adjuvant External Beam Radiotherapy in the Treatment of Endometrial Cancer) ⁽¹¹⁸⁾ llevado a cabo en Gran Bretaña por el Medical Research Council tuvo como objetivos determinar el beneficio de la linfadenectomía y de la radioterapia adyuvante en pacientes con adenocarcinoma de endometrio.

La linfadenectomía se ha usado para establecer la correcta estadificación y se le ha atribuido un supuesto beneficio terapéutico. La primera parte del estudio, la rama de la linfadenectomía, trata de investigar si realmente la linfadenectomía tiene impacto en la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio.

Se randomizaron 1408 pacientes: 704 para el brazo de cirugía estándar y 704 para el grupo de linfadenectomía en pacientes que tenían un adenocarcinoma de endometrio limitado al útero.

En el grupo de cirugía estándar el tratamiento recibido era histerectomía más doble anexectomía, lavado peritoneal y palpación de ganglios para-aórticos. Los ganglios sospechosos podían ser resecaos a criterio del cirujano en beneficio de la paciente.

En el grupo de linfadenectomía además se realizaba una disección de los ganglios iliacos y obturadores. En el caso de que no se pudiera realizar la linfadenectomía por obesidad de la paciente o razones anestésicas, se recomendaba un muestreo ganglionar pélvico de los ganglios sospechosos y el cirujano podía realizar muestreo de los paraaórticos.

En función de la anatomía patológica se clasificó a las pacientes en tres grupos: el primer grupo o de bajo riesgo incluía a las pacientes con estadio IA o IB de la FIGO y bajo grado G1 ó G2. El grupo de intermedio y alto riesgo incluía a las pacientes con características patológicas de alto riesgo: G3, histología serosopapilar o células claras, y los estadios IC ó IIA. El tercer grupo lo componía la enfermedad avanzada, incluyendo los estadios IIB, IIIA, IIIB y IV de la FIGO. El estadio IIIC no se incluyó ya que el estado de los ganglios no se tuvo en cuenta.

La segunda randomización se realizaba con las pacientes de intermedio y bajo riesgo, en grupos que iban a recibir radioterapia y el grupo que no la iba a recibir.

La segunda parte del estudio comprendía la randomización de las pacientes para radioterapia: ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾. El 33% de las mujeres del grupo de cirugía estándar y del grupo de linfadenectomía recibieron alguna modalidad de radioterapia: radioterapia externa con o sin braquiterapia o braquiterapia exclusivamente.

En el grupo de estadio precoz y bajo riesgo sólo el 7% de las pacientes con cirugía estándar y el 9% del grupo de linfadenectomía recibieron radioterapia. En el primer grupo, 8 pacientes (2%) habían tenido la extirpación de algún ganglio y sólo 1 de ellas recibió radioterapia posterior por positividad para malignidad. En el segundo grupo, se realizó linfadenectomía a 255 pacientes (92%) y 6 pacientes de ellas recibieron radioterapia a continuación.

En el grupo de estadio inicial de intermedio y alto riesgo el 56% de cirugía estándar y el 53% del grupo de linfadenectomía tuvieron radioterapia adyuvante. En el grupo que había tenido cirugía estándar, 14 pacientes, el 6%, tuvieron la extirpación de algún ganglio y resultó positivo en 4 casos, por lo que se trató después con radioterapia. 244 pacientes (el 93%) de las pacientes incluidas en el grupo de linfadenectomía tuvieron ganglios extirpados, y en 21 casos se objetivaron metástasis ganglionares por lo que recibieron radioterapia.

El 61% de las pacientes del grupo de cirugía estándar y el 53% del grupo de linfadenectomía recibieron radioterapia dentro del subgrupo de mujeres con enfermedad avanzada, 4 pacientes con metástasis ganglionares de las 10 (10%) que tuvieron algún ganglio reseado en el grupo de cirugía estándar, y 25 pacientes de las 103 (85%) del grupo de linfadenectomía.

Cuando el estudio llevaba un tiempo medio de seguimiento de 37 meses, el 14% de las pacientes habían muerto. Las curvas de supervivencia no mostraron diferencias entre

ambos grupos (cirugía estándar y linfadenectomía). El 65% de las pacientes de cirugía estándar y el 63% de linfadenectomía murieron por causas atribuibles a la enfermedad.

En el estudio de tiempo libre de enfermedad se objetivó un beneficio en el grupo de cirugía estándar. La diferencia absoluta en tiempo libre de enfermedad a los 5 años fue del 1%, a favor del grupo de cirugía estándar. El porcentaje de pacientes sin recurrencia a los 5 años en este grupo fue del 79% y del 73% en el grupo de linfadenectomía.

El estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ no reveló beneficio de la realización sistemática de la linfadenectomía en términos de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad.

La incidencia de metástasis ganglionares en el estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ fue del 9%, concordante con los números de enfermedad diseminada realizado por la GOG ⁽¹²⁵⁾.

La randomización de las pacientes para radioterapia se realizó desconociendo el estado ganglionar, por lo que la proporción de ganglios positivos estuvo balanceada en ambos grupos. La linfadenectomía de lo contrario podría haber llevado a más mujeres categorizadas como enfermedad de alto riesgo en el grupo de la linfadenectomía, lo que habría resultado en más mujeres en este grupo que habrían recibido radioterapia postoperatoria. Por lo tanto, cualquier efecto a favor del grupo de la linfadenectomía se habría fortalecido. Recibieron radioterapia más mujeres del grupo de cirugía estándar que del de linfadenectomía, excepto del subgrupo de bajo riesgo, y aún así las no hubo grandes diferencias. También una gran proporción de pacientes del grupo de linfadenectomía con metástasis ganglionares recibieron radioterapia, y por esta razón el grupo de linfadenectomía podría haber arrojado mejores resultados, aunque realmente no fueron muchas.

Según los resultados de ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾ no existe evidencia del beneficio de la radioterapia, ni estadística, ni clínicamente significativo.

Los autores critican los estudios previos que reclaman el beneficio de la linfadenectomía por ser proclives al sesgo en relación a las diferencias sistemáticas que tienen las mujeres que reciben linfadenectomía y las que no la reciben, incluyendo la comorbilidad y la obesidad que están relacionadas con peor supervivencia. Además afirman que los estudios no randomizados siempre contarán con una mayor proporción de mujeres con estadio III oculto por metástasis ocultas en el grupo que no ha sido estatificado por cirugía versus las que han sido categorizadas como estadio I después de excluir los ganglios positivos después de la linfadenectomía.

Cuando se publicó el estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ y comenzó la controversia respecto a la linfadenectomía, no faltaron críticas al mismo, sobre todo a la metodología utilizada, como es el artículo publicado por Creasman ⁽¹²⁰⁾. La crítica se centra en que las pacientes que tuvieron metástasis ganglionares en el momento de la cirugía, aún así son randomizadas en la segunda parte para la radioterapia, ya que los investigadores sólo utilizan la invasión miometrial uterina para la clasificación de medio y alto riesgo, que realmente forman el grupo susceptible de la segunda randomización. Creasman ⁽¹²⁰⁾ afirma que el valor clínico de la linfadenectomía es clasificar a las pacientes para poder recibir adecuado tratamiento adyuvante, cuando se identifican características de medio o alto riesgo. Critica además la randomización de las pacientes de alto riesgo, porque oscurece el valor de la linfadenectomía, ya que la mitad de estas pacientes de riesgo no recibieron radioterapia. Afirma que el grupo con ganglios positivos es la cohorte que más se puede beneficiar de recibir radioterapia.

Así mismo también critica las desviaciones del protocolo de estudio: que incluya en la randomización para radioterapia pacientes del grupo de cirugía pero no aptas para

linfadenectomía, se le hubiera hecho o no linfadenectomía. La población diana incluía a pacientes con carcinoma de endometrio confinado al útero, aunque las pacientes tuvieran pruebas de imagen que demostrara aumento de tamaño de ganglios, y estas pacientes fueron incluidas en la randomización. Además al 5% de las pacientes incluidas en el grupo de cirugía estándar se le resecaron ganglios y el 30% de este grupo tuvo metástasis en dichos ganglios. La crítica, así mismo, se detiene en resaltar que el 8% de las pacientes del grupo de linfadenectomía no tuvieron ningún ganglio resecado y un tercio un número inferior a nueve ganglios. Además repara en el hecho de que aunque la linfadenectomía paraaórtica no estaba incluida en el protocolo, se le hace a algunas pacientes de ambos grupos, sin dejar especificado si las pacientes con metástasis paraaórticas reciben o no radioterapia en esta zona.

El estudio de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾, publicado en el año 2008, también centró sus objetivos en estudiar el beneficio de la linfadenectomía en términos de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad.

En el estudio formaron parte 537 pacientes, 250 con cirugía de histerectomía total más doble anexectomía y 264 además con linfadenectomía.

Las pacientes debían tener un adenocarcinoma de endometrio estadio I con invasión miometrial. Fueron excluidas los casos con clasificación de invasión menos del 50% y grado I de diferenciación y los que cuya histología no fuera endometriode o adenoescamoso.

Los resultados obtenidos fueron que en una media de seguimiento de 49 meses se observaron 78 eventos. 67 de ellos (13%) fueron recurrencias del carcinoma de endometrio, 34 (12,9%) ocurrieron en el grupo de linfadenectomía y 33 (13,2%) en el grupo de cirugía sin linfadenectomía.

Durante ese período, el 10,3% de las pacientes murieron, el 8,2% la causa fue atribuible al carcinoma de endometrio, y el 2,1% por otras causas sin haberse objetivado evidencia de recurrencia.

La supervivencia global a los 5 años fue de 85,9% en las pacientes con linfadenectomía y de 90% en las que no se realizó la misma.

El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 14 meses y de 13 meses en los grupos de de linfadenectomía y no linfadenectomía respectivamente. La tasa de tiempo libre de enfermedad a los 5 años fue de 81,7% en el grupo de no linfadenectomía y de 81% en el de linfadenectomía.

En base a los resultados los autores concluyen que la linfadenectomía no aporta beneficio en la supervivencia global ni en tiempo libre de enfermedad comparando ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, las pacientes del grupo de linfadenectomía tenían mayor probabilidad de ser clasificadas correctamente en estadio IIIC, de lo que se derivaba un pronóstico más exacto, así como de padecer más tasa de complicaciones postoperatorias respecto al grupo en el que no se realizó linfadenectomía.

Por lo tanto, parece que existe un beneficio de la linfadenectomía por el valor pronóstico que aporta, como marcador de agresividad del tumor.

Una de las limitaciones de este estudio, referidas por los propios autores es la no existencia de una linfadenectomía paraaórtica sistemática.

La radioterapia adyuvante se administró a criterio del médico a las pacientes con factores que se presumían de riesgo para una recaída, tales como estadios IIB-IVB, bajo grado de diferenciación y márgenes quirúrgicos afectados. Parece que la realización de la linfadenectomía ayudaba a clasificar a las pacientes que podían beneficiarse de la radioterapia adyuvante y que la recaída ganglionar era infrecuente en el grupo de no

linfadenectomía, por lo que la radioterapia adyuvante puede ser adecuada para prevenir la recaída ganglionar.

1.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO ⁽¹²²⁾ ⁽¹²³⁾

1.9.1. RADIOTERAPIA.

1.9.1.1 RADIOTERAPIA EXTERNA.

La radioterapia empleada en el tratamiento adyuvante del adenocarcinoma de endometrio se realiza con acelerador lineal con fotones de alta energía. (10-18 MV).

1.9.1.1.1 Radioterapia externa pélvica:

Según la técnica *box* mediante campos isocéntricos antero-posterior, postero-anterior y laterales opuestos. Las áreas a irradiar incluyen el lecho quirúrgico, las cadenas ganglionares obturadoras, las iliacas comunes, las iliacas externas y las iliacas internas. El volumen conformado incluye desde los agujeros obturadores hasta el límite superior de la 5ª vértebra lumbar. La dosis habitual es de 2Gy 5 veces por semana.

1.9.1.1.2. Radioterapia abdominal total:

Se irradia toda la cavidad abdominal con campos opuestos anteroposterior y posteroanterior. La paciente es colocada en decúbito prono. Se administra una dosis de 1,02 Gy 5 veces por semana hasta alcanzar la dosis total abdominal de 27, 54 Gy. Se realiza protección renal posterior cuando se ha administrado la mitad de la dosis total y protección del lóbulo hepático derecho cuando se alcanzan 22,44 Gy. Simultáneamente se irradia un campo pélvico en *box* de forma que la pelvis recibe diariamente 1,86 cGy. En 27 sesiones la pelvis recibe una dosis total de 50,22 Gy.

Radioterapia externa pélvica y paraaórtica:

Esta modalidad incluye también los ganglios paraaóxicos bajos hasta el nivel de la 2ª vértebra lumbar o completa hasta la décima o undécima vértebra dorsal.

1.9.1.2. BRAQUITERAPIA.

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

1.9.1.2.1. Braquiterapia vaginal: cuando la paciente tiene realizada histerectomía se utilizan cilindros vaginales con fijación externa. Se realiza 2 o 3 veces a la semana se forma ambulatoria. Se pauta la dosis a 0,5 cm de la superficie del aplicador.

1.9.1.2.1.1. Braquiterapia vaginal exclusiva: dosis total 26,64 Gy

1.9.1.2.1.2. Braquiterapia vaginal profiláctica tras radioterapia externa: se carga una fuente puntual en una sola posición para irradiar la cúpula. Se dan dosis equivalente de baja tasa 85 Gy en superficie del fondo vaginal, sumando ambos tipos de radioterapia (externa y braquiterapia).

1.9.1.2.1.3. Braquiterapia vaginal radical: se dan dosis equivalentes en baja tasa a 90-100 Gy al fondo vaginal:

Tras radioterapia externa previa: dosis equivalente en baja tasa de 50 Gy.

Sin radioterapia previa: 90-100 Gy dosis equivalente en baja tasa.

1.9.1.2.2. Braquiterapia ginecológica completa: se realiza en las pacientes que tienen útero para irradiar la cavidad abdominal completa, mediante la colocación de una sonda endouterina, según imágenes de tomografía axial computerizada o de ecografía vaginal.

Siempre que sea posible se utilizará una doble sonda endouterina, aunque puede usarse una única sonda y cilindros vaginales. Se realiza una o dos veces por semana, con anestesia o sedación.

Tras radioterapia externa se dan cuatro aplicaciones de 6 Gy (36 Gy DE) o cinco de 5,5 Gy (40 Gy DE).

Si no ha recibido radioterapia externa se dan cinco aplicaciones de 8,5 Gy (73Gy DE) o 6 de 8Gy (80,7 Gy DE)

1.9.1.1.3. Braquiterapia intersticial: cuando existe afectación vaginal macroscópica después de que la paciente haya recibido radioterapia externa.

1.9.1.3. INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES.

El objetivo es el control local de la enfermedad para lograr un aumento en la supervivencia de las pacientes. Las pacientes que han sido categorizadas como de “alto riesgo” de caída locorregional son las que presentan invasión profunda del miometrio o extensión cervical. El tratamiento estándar incluye radioterapia externa, aunque está siendo cuestionada debido a la realización de cirugía que incluye la linfadenectomía.

Los estudios randomizados más importantes que han evaluado el beneficio de la radioterapia externa han sido: PORTEC, GOG-99 y ASTEC/EN5.

- ESTUDIO PORTEC-1 ⁽¹²⁴⁾.

Incluye a 714 pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio IB G2-G3 y IC G2-G3 tratadas con histerectomía más doble anexectomía con o sin linfadenectomía. 335 pacientes recibieron radioterapia pélvica 46 Gy sin braquiterapia. La media de tiempo de seguimiento de las pacientes fue de 13,3 años. En las conclusiones se establece que hay un grupo de bajo riesgo, que incluye el estadio IB G2 en pacientes

menores de 60 años que el riesgo de recaída es inferior al 5% por lo que no sería necesaria la adyuvancia con radioterapia.

En el grupo de alto riesgo, por el contrario, el riesgo de recaída sin radioterapia es del 17% y del 5% con radioterapia, por lo que en las pacientes con edad igual o mayor a 60 años y estadio IB G3 y IC G2-G3 estaría indicada para lograr un mejor control de la enfermedad.

La mayoría de las recaídas son en vagina, sin embargo la supervivencia es igual en ambos grupos. En el grupo de pacientes que recibieron radioterapia, que fueron 444, existe un 2% de recaídas vaginales, un 2% de recaídas pélvicas y un 12% de metástasis a distancia.

- ESTUDIO GOG-99 ⁽¹²⁵⁾.

La población de estudio fueron 392 pacientes en estadio IB, IC y II. 202 pacientes fueron tratadas con histerectomía más doble anexectomía con linfadenectomía reglada y muestreo paraaórtico y 190 a las que además se les añadió radioterapia externa pélvica sin braquiterapia. La tasa de recaída locorregional baja del 9% al 1,6%. Se consideraron pacientes de alto riesgo al estadio IC, grados G2-G3 de diferenciación, invasión vasculo-linfática y edad avanzada, en este subgrupo la tasa de recaída con radioterapia disminuye del 26% al 6%, por lo que en este grupo se recomienda su administración.

- ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾

La rama de estudio de Radioterapia del estudio ASTEC (ASTEC/EN.5), que en realidad son dos estudios, parte de la premisa de la ausencia de estudios randomizados en los que se demuestre que la radioterapia después de la cirugía

mejore la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad, contando únicamente con estudios pequeños en los que sólo le ha llegado a encontrar beneficio para disminuir el riesgo de recidiva local.

Por lo tanto, ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾ investiga la radioterapia externa adyuvante en mujeres con adenocarcinoma de endometrio en estadio precoz y con características patológicas de riesgo intermedio o alto para la recidiva o muerte.

Se randomizaron 905 pacientes de alto o medio riesgo de recurrencia de la enfermedad. Se consideró alto riesgo a los estadios IIA y IIB de la FIGO, IC y grado 3 de diferenciación, y la histología seroso-papilar y células claras. Riesgo intermedio incluía a cualquier otra histología diferente a las descritas para alto riesgo y estadio IA y IB con grado de diferenciación 3 y estadio IC y IIA con grados de diferenciación 1 y 2. El haber realizado o no linfadenectomía no era necesario para la randomización. La positividad de los ganglios paraaórticos era criterio de exclusión. La positividad de los ganglios pélvicos no era criterio de exclusión para ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ pero sí para ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾. La citología peritoneal podía ser positiva, negativa o no haber sido realizada, y las pacientes tenían que ser candidatas a poder recibir radioterapia externa.

La randomización se hizo para la actitud expectante sin radioterapia externa o con tratamiento adyuvante o para tratamiento con radioterapia externa. La braquiterapia estaba permitida si la política del Centro era ofrecer la posibilidad de braquiterapia a todas las pacientes en estadio I a estadio IIA.

La clasificación de las pacientes en riesgo alto o intermedio se hizo basándose en el riesgo de recurrencia a distancia acorde con los criterios establecidos en los estudios PORTEC-1 ⁽¹²⁴⁾ y GOG-99 ⁽¹²⁵⁾.

Las variables de estudio fueron: la supervivencia global, muerte específica por enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad, el tiempo libre de recidiva local y toxicidad de tratamiento.

Las ramas de observación y tratamiento eran grupos homogéneos en cuanto a las características de base de las pacientes, excepto por un pequeño desequilibrio entre el porcentaje de mujeres clasificadas como alto riesgo. 25% en el grupo de observación y 20% en el grupo de tratamiento con radioterapia.

El 92% de las pacientes que fueron randomizadas en el grupo de radioterapia externa la recibieron, bien sólo externa o acompañada de braquiterapia. El porcentaje de pacientes que recibieron braquiterapia fue similar en ambos brazos del estudio (observación, radioterapia externa).

Además, el 5% de las pacientes de ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ recibieron hormonoterapia y un 1% algún otro tratamiento.

A la media de 58 meses de seguimiento se observó el 15% de muertes, 68 en el grupo de observación y 67 en el grupo de radioterapia. Las curvas de supervivencia global no mostraron diferencias significativas en ambos grupos. La supervivencia global a los 5 años fue del 84%.

El 36% de las muertes no pudieron ser atribuidas al cáncer de endometrio ni tuvieron una recurrencia previa a la muerte, y fueron debidas a otros factores diferentes a su enfermedad o tratamiento. (26 en el grupo de observación y 22 en el de radioterapia).

La supervivencia enfermedad específica a los 5 años de tratamiento fue del 90% en el grupo de observación y 89% en el de radioterapia y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 84,7% en el grupo de observación y 85,3% en el de

radioterapia. Tampoco hubo evidencia de diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos

El estudio de recidiva en vagina o en la pelvis reveló una incidencia de recidiva a los 5 años de 6,1% en el grupo de observación y del 3,2% en el grupo de radioterapia. Sólo el 35% de las recidivas fueron exclusivamente locales y aunque la radioterapia externa parece mejorar el control local, la mayoría de las pacientes fueron excluidas del estudio cuando además de la recidiva local presentaban una recidiva a distancia o únicamente recidiva a distancia. La reducción del riesgo de recidiva local parece no corresponderse con un aumento de supervivencia global no de tiempo libre de enfermedad.

La supervivencia libre específica por enfermedad resultó del 88,8% en el grupo que se determinó como riesgo intermedio para una recurrencia y del 73,7% para el grupo de alto riesgo. Sin embargo, el análisis del efecto de la radioterapia externa en función de si fue aplicada a pacientes de alto o medio riesgo no reveló diferencias estadísticamente significativas, en términos de supervivencia global y supervivencia enfermedad-específica. Tampoco hay evidencia de que el efecto de la radioterapia externa sea diferente dependiendo de si a la paciente se le realizó linfadenectomía en el acto quirúrgico.

El estudio ASTEC/EN.5 ⁽¹¹⁹⁾ concluye que la aplicación de radioterapia tiene más toxicidad aguda y a largo plazo que la observación con o sin braquiterapia, y que no se justifica la administración rutinaria de radioterapia después de la cirugía para lograr mejorar el control local de la enfermedad en pacientes en estadio precoz de riesgo intermedio o alto, ya que la radioterapia externa no parece tener efecto a distancia, y puede ser necesario el uso de otros tratamientos sistémicos en pacientes de muy alto riesgo para prevenir metástasis a distancia o la muerte.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento estándar del adenocarcinoma de endometrio es la cirugía de histerectomía total simple más salpingo-ooforectomía bilateral. Cuando en 1988, la F.I.G.O establece la nueva clasificación quirúrgica, se convierte en obligado el estudio de los ganglios linfáticos para una correcta estadificación del mismo. En un principio se consideró que la linfadenectomía aportaba un beneficio terapéutico. En estudios sucesivos se ha establecido la disyuntiva entre un supuesto efecto terapéutico versus un efecto pronóstico, al poder conocer el estadio ganglionar y así poder ofrecer a la paciente un tratamiento adyuvante correcto. Desde entonces una de las cuestiones aún no aclaradas ha sido establecer qué subgrupo de pacientes se beneficiaría con la realización de la linfadenectomía, y así evitar la morbilidad de esta cirugía a las pacientes con menor riesgo de recidiva.

Se plantea la hipótesis de que la resección de los ganglios, sobre todo los afectados por metástasis del tumor, reduciría la masa tumoral, mejoraría la estadificación y por tanto, adecuaría el manejo de la paciente con un ADCE, y mejoraría su pronóstico.

3. OBJETIVOS

Con la realización de este trabajo se pretenden estudiar los siguientes objetivos:

1. Principal:

- Analizar si la linfadenectomía sistemática en el ADCE tiene un impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad.

2. Secundarios:

- Estudiar los factores asociados a la afectación linfoganglionar en las mujeres con ADCE.
- Analizar el valor de la afectación ganglionar en el pronóstico de la paciente en comparación con el resto de factores pronóstico para el ADCE.
- Analizar qué subgrupo de mujeres con ADCE se beneficiarían de la linfadenectomía.
- Valorar el grado de morbilidad de la linfadenectomía en el ADCE.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio de una cohorte retrospectiva de 276 mujeres diagnosticadas de carcinoma endometrial. Todas las pacientes fueron diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid en un intervalo desde el año 2000 hasta el año 2009.

Aplicando los criterios de exclusión que se exponen a continuación, 14 mujeres fueron excluidas del estudio.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

4.2.1. Criterios de inclusión.

En el presente estudio se han incluido las pacientes con carcinoma endometrial que fueron diagnosticadas en la Unidad de Ginecología Oncológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Mujeres con carcinoma endometrio de estirpe epitelial (incluido el tumor mexodermal mixto maligno)
- Pacientes con diagnóstico prequirúrgico de estadio I mediante exploración clínica y técnicas de imagen
- Mujeres que tenían criterios clínicos para poder ser intervenidas quirúrgicamente y un preoperatorio menor de ASA 4.

4.2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con carcinoma endometrial que no cumplían criterios para tratamiento quirúrgico o denegaron este tipo de tratamiento por otras circunstancias.

- Pacientes cuyo diagnóstico definitivo fue de sarcoma uterino o tumor no epitelial.
- Mujeres en la que se perdió el seguimiento antes de los 6 meses tras la cirugía.

4.2.3. Análisis de las muestras histológicas:

El diagnóstico histopatológico de carcinoma endometrial fue realizado por patólogos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos. Se analizó en cada muestra el tipo histológico del tumor, el grado de diferenciación, la invasión miometrial, la afectación de los ganglios obtenidos y la citología del líquido peritoneal.

Los carcinomas fueron clasificados en sus características histológicas y grado de diferenciación según el criterio del Instituto de Patología Armed Forces y fueron estadificados de acuerdo con los criterios establecidos por la F.I.G.O.

La estadificación quirúrgica se realizó por cirujanos ginecológicos especialistas en Oncología Ginecológica y fue consensuada por el comité de tumores ginecológicos. El procedimiento quirúrgico podía ser modificado según los hallazgos observados durante la cirugía a criterio de los cirujanos.

Se han incluido pacientes cuya vía de cirugía fue laparotomía o asistida por laparoscopia, incluida la asistencia robótica. La pieza de histerectomía fue enviada al servicio de Anatomía Patológica para el estudio histológico intraoperatorio. El patólogo informó de la invasión miometrial, de la extensión a canal cervical, del tamaño del tumor y del grado histológico, cuando era posible. La presencia de alguno de los factores histopatológicos anteriores fue indicación de linfadenectomía, aunque la decisión última corrió a cargo de la apreciación del equipo quirúrgico y del estatus de salud de la paciente.

4.2.4 Preparación preoperatoria y seguimiento postoperatorio

A todas las pacientes se les realizó profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular, con dosis ajustada a su peso (generalmente 40 mg de enoxaparina) 12 horas previas a la cirugía y se continuaban cada 24 horas hasta cumplir un mínimo de 7 días. Si ya recibían anticoagulación, se pasaba el tratamiento a heparina de bajo peso molecular o sódica, según el caso, con dosis y pautas ajustadas por el Servicio de Hematología y Coagulación del hospital.

Durante el ingreso se realizó un control estricto de la evolución de las pacientes, que permitiera detectar de forma temprana cualquier complicación.

Se registraron los valores de hemoglobina postquirúrgica, realizada a las 6 horas después de la intervención, para poder realizar un balance de la pérdida hemática. Las complicaciones intraoperatorias que se recogieron fueron: lesión de la vena cava o vasos pélvicos, lesión el intestino delgado o intestino grueso y lesión vesical. Las postquirúrgicas también fueron registradas: hemoperitoneo, linfocèle sobre los vasos, infección de herida quirúrgica, respiratoria o urinaria y eventos trombóticos. El linfocèle fue valorado por ecografía. La necesidad de transfusión y el número de concentrados de hematíes también fue recogido.

4.3. GRUPOS DE ESTUDIO.

Se analizaron dos grupos de pacientes según tuvieran realizada o no linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica. (Gráfico 1)

4.3.1. Grupo de linfadenectomía (LINF).

En este grupo se incluyen las pacientes cuyo tratamiento de elección fue la realización de una histerectomía total extrafascial con anexectomía bilateral y asociada a una linfadenectomía como parte de la estadificación. La linfadenectomía incluyó la extirpación de los ganglios pélvicos (territorios de la iliaca externa hasta la común y la fosa obturatriz) y asociado o no a los paraaórticos. La linfadenectomía paraaórtica hasta la vena renal izquierda se realizó cuando se objetivó engrosamiento de ganglios del territorio aorto-cavo desde el punto de vista macroscópico o por técnicas de imagen, y grado 3 de diferenciación e histología no endometriode. Incluye los ganglios paraaórticos y precavos hasta la arteria mesentérica inferior o hasta la vena renal izquierda.

En el caso de que la afectación de tumor implicara el cérvix (estadio de la FIGO II) se realizaba una histerectomía radical tipo Piver II o III; y si el tipo histológico era seroso-papilar se realizaba una omentectomía por la tendencia a diseminarse por la cavidad peritoneal de este tipo de neoplasia. Antes de proceder a realizar la histerectomía se procuraba el bloqueo de las trompas para evitar diseminaciones de células tumorales por el peritoneo debidas a la manipulación del útero; y se hizo una citología del lavado de la cavidad peritoneal.

Este criterio podía modificarse si la paciente denegaba el consentimiento informado para este tipo de cirugía o tenía un alto riesgo quirúrgico.

4.3.2. Grupo de histerectomía más doble anexectomía (HT+DA)

Las pacientes que tuvieron diagnóstico de carcinoma endometrioide con invasión miometrial menor al 50% y bajo grado de diferenciación eran elegidas para cirugía de histerectomía total más doble anexectomía. No obstante, ante la duda de la presencia de alguno de los factores de alto riesgo o a criterio del cirujano se realizó una linfadenectomía.

Todos los casos fueron revisados por el comité de tumores ginecológicos para valorar su tratamiento adyuvante. La radioterapia fue administrada por Servicios de Radioterapia de la Comunidad de Madrid y las dosis y tipo fue definido por el radioterapeuta según el caso. En general se administró una dosis global de 50-60 Gy. La radioterapia externa se realizó con acelerador de electrones con dosis fraccionada en 20-25 sesiones. La braquiterapia se utilizó en dosis fraccionadas en 3-5 días.

Terapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante fue aplicada según el criterio de Oncología médica. En general se utilizó una quimioterapia basada en platino en 4-6 ciclos en los casos con diseminación ganglionar o hematógena.

En el gráfico 1 se muestran las pacientes que iniciaron el estudio y qué tipo de tratamiento quirúrgico recibieron. En los gráficos 2 y 3 se detalla el tipo de radioterapia recibida en ambos grupos de tratamiento quirúrgico.

Gráfico 1. Tratamiento quirúrgico y radioterápico.

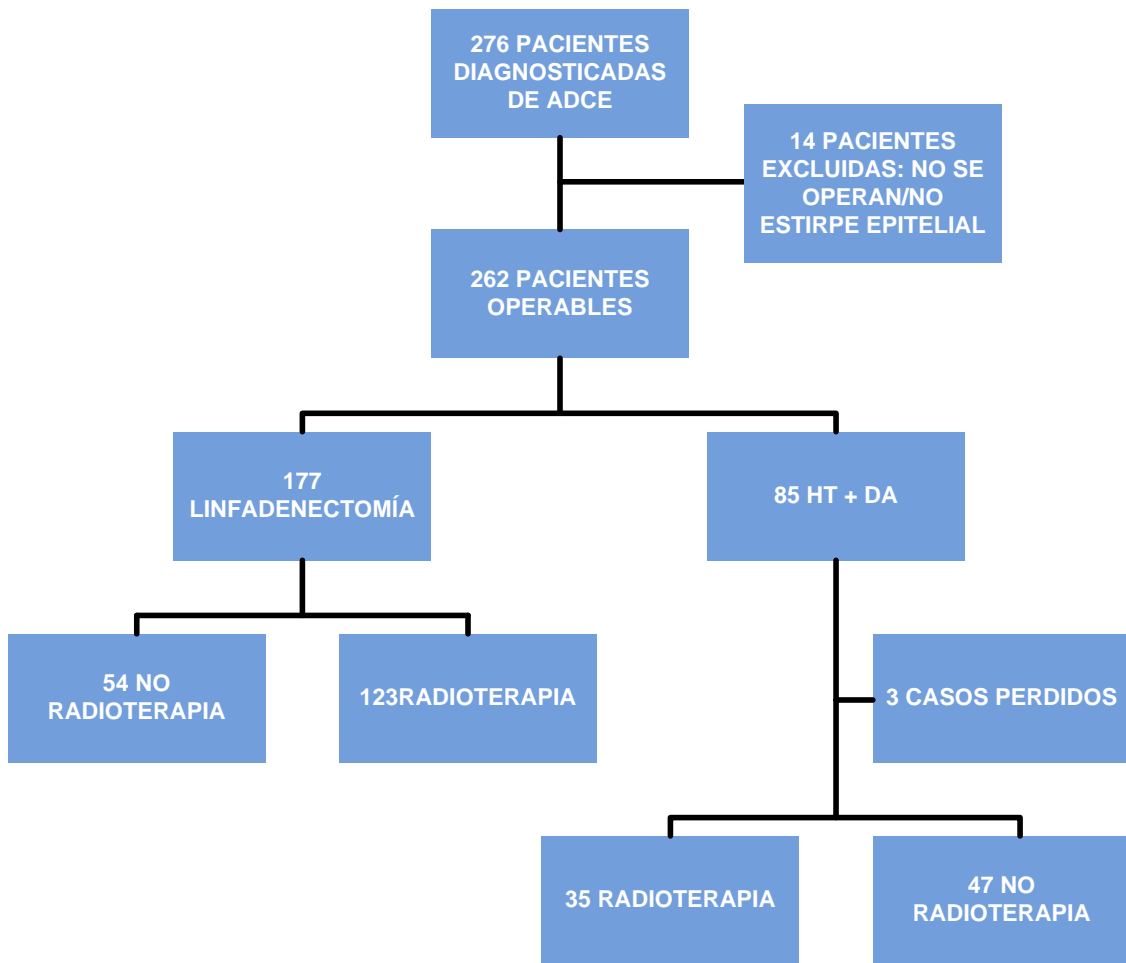


Gráfico 2. Modalidad de radioterapia recibida en pacientes con linfadenectomía.

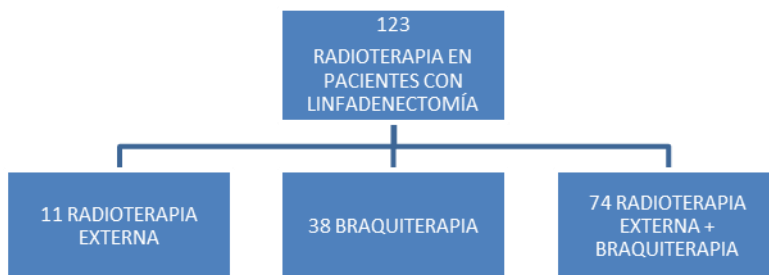
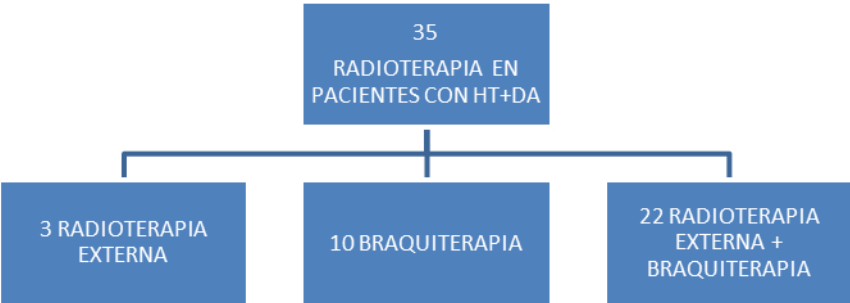


Gráfico 3. Modalidad de radioterapia recibida en pacientes con histerectomía y doble anexectomía.



4.4. SEGUIMIENTO.

El postoperatorio y seguimiento fue llevado a cabo en el Hospital Clínico San Carlos por personal adscrito a la Unidad de Ginecología Oncológica y eventualmente en los Servicios de Radioterapia y Oncología Médica.

Se hizo un seguimiento a todas las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de endometrio mínimo de un año. A dichas pacientes se les realizó una revisión cada 4 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses una vez pasado éste y anuales a partir del 5º año. Los controles incluían la realización de una analítica completa de sangre con estudio de marcadores tumorales (CA 125), una radiografía de tórax, una ecografía abdomino-pélvica, una citología vaginal y una tomografía axial computerizada abdomino-pélvica o RMN si era preciso.

Para profilaxis antitrombótica se usó heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas durante aproximadamente 1 mes. Se hizo un control de los linfedemas con tratamiento si era preciso por el Servicio de Rehabilitación del Hospital.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se creó una base de datos en Microsoft Access 2007 constituida por 106 campos en los que registró los datos de cada paciente, su estudio preoperatorio, las características y hallazgos de la intervención realizada, el estudio histopatológico de la lesión, la estadificación tumoral y el seguimiento de la paciente.

Los cálculos matemáticos fueron realizados con el programa estadístico IBM SPSS v19 para windows con la colaboración de la Unidad de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos.

El análisis estadístico comprendió dos partes, una descriptiva y otra comparativa.

4.5.1. Estadística descriptiva.

Las variables cuantitativas se resumen con sus medias, desviaciones estándar y rango. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes.

4.5.2. Estadística comparativa.

Se realizó un estudio de comparación de la morbilidad y mortalidad de las pacientes según pertenecieran al grupo de linfadenectomía o de HT+DA. Se realizó un estudio de homogeneidad de ambos grupos y posteriormente se analizaron las variables objeto del estudio y la supervivencia.

4.5.2.1. Tests estadísticos.

Los test estadísticos aplicados fueron:

- **Test de la χ^2** para las variables cualitativas, o bien el **exacto de Fisher** cuando el primero no se pudo aplicar.

- **Test de la t de Student** (en caso de distribución paramétrica) o **Test de la U de Mann Whitney** (en caso de distribución no paramétrica) para la comparación de dos medias en una variable cuantitativa con dos categorías.
- **Test de ANOVA** de una vía para determinar la asociación en una variable con más de dos categorías.
- **Método de Kaplan-Meier** para las variables independientes del estudio en el análisis de los eventos muerte y recidiva tumoral. En ellas se estiman las funciones de supervivencia y el intervalo libre de enfermedad acumulados. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el **test de log Rank (Mantel-Cox)**.
- **Análisis multivariante** según el método de **riesgos proporcionales de Cox**, presentándose los riesgos relativos (Hazard Ratios –HR-) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Con dicho método se calcularon las variables independientes predictivas de muerte y recidiva tumoral. Se incluyeron en el modelo de regresión las variables relacionadas con muerte y recidiva tumoral en las que se obtuvo una $p < 0.05$. El modelo explicativo jerárquico se construyó mediante la exclusión secuencial de las variables y evaluación del cambio relativo de la variable independiente explicativa.
- **Curva COR (Característica Operativa del Receptor)** para conocer la calidad de una variable continua en el espectro completo de puntos de corte. Con este test se determinó el punto de corte más eficiente de una variable continua asociada a la afectación ganglionar.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA SERIE

De las 276 mujeres analizadas, la muestra final para el estudio la conformaron 262 pacientes.

La edad media de las pacientes fue de 66,02 años (rango: 37-94 años), con una desviación estándar de 10,4 años. La mediana resultó ser de 66 años.

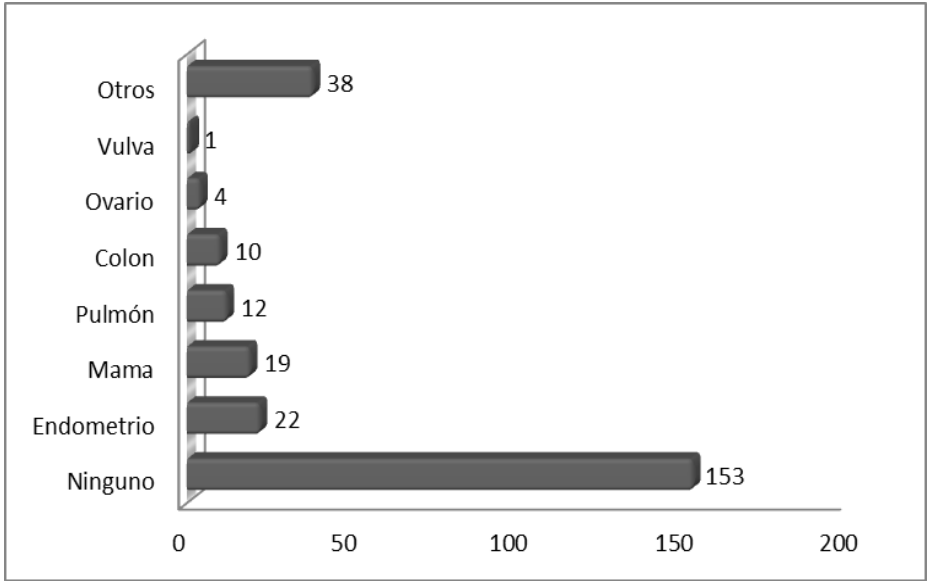
El diagnóstico se realizó en mujeres por debajo de 50 años en 7,2% de los casos y por encima de los 80 años en un 8,3%. Tabla 4.

Tabla 4. Edad de la serie

Edad: media (años) (DE)- rango	66,02 (10,4)- (37-94)
Mediana (años)	66
< 50 años (%)	6,9
> 80 años (%)	8,3

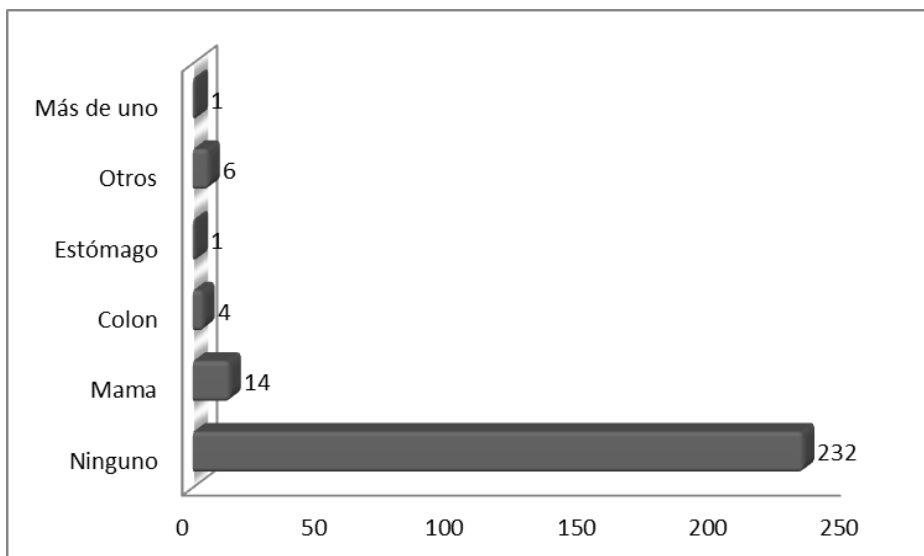
Si se presta atención a los antecedentes familiares de cáncer, se observa que el 17,7% de las pacientes (N=259) refirieron tener algún antecedente familiar con una neoplasia ginecológica (ovario, endometrio, vulva o mama). Ninguna paciente refirió tener un antecedente familiar de cáncer de cérvix. El 8,5% de pulmón o colon y en el 14,7% de los casos informaron poseer algún familiar con alguna neoplasia diferente a las previas. El 59,1% de las mujeres no tuvieron a algún familiar con antecedentes de neoplasia maligna. De 3 casos no se obtuvo datos (1,1%) (Tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes familiares de cáncer



Se obtuvieron datos de 262 mujeres en relación a antecedentes oncológicos. 232 de las mujeres (88,5%) declararon en la consulta no haber padecido una neoplasia anteriormente. El cáncer ginecológico más frecuentemente encontrado en los antecedentes personales fue el de mama, que estaba presente en el 5,3% de las mujeres que posteriormente fueron diagnosticadas de un adenocarcinoma endometrial, y el de colon en el 1,5%. Estas dos neoplasias fueron las más comúnmente presentes en la población de estudio, que representaron el 69% de todos los antecedentes de cáncer entre estas pacientes (Tabla 6).

Tabla 6. Antecedentes personales de cáncer



Fue posible recopilar de la anamnesis el hábito tabáquico en 260 pacientes (98,6) y el 10% de estas declararon ser fumadoras habituales (Tabla 7).

Tabla 7. Hábito tabáquico

	N=260 (%)
No fumadoras	234 (90)
Fumadoras	26 (10)

A continuación se muestra en la tabla 8 las características antropométricas y comorbilidades de la población de estudio.

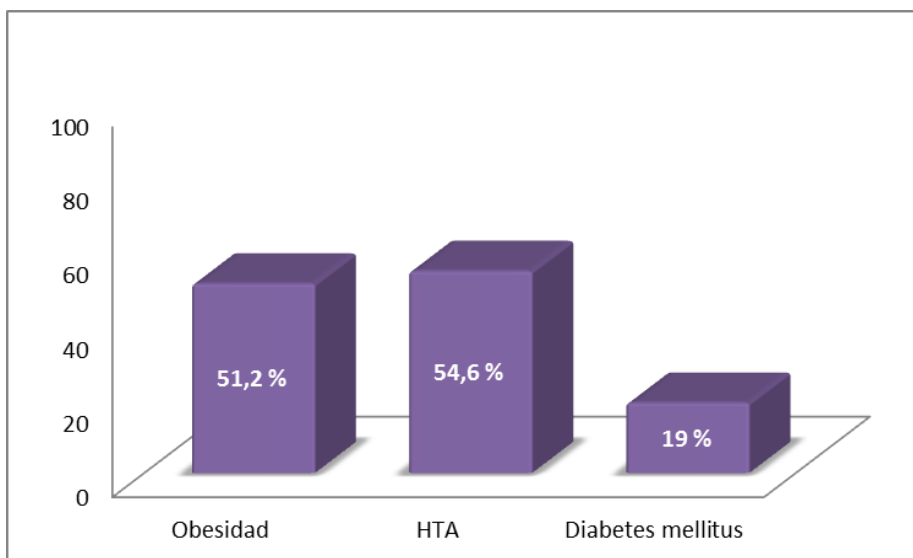
Hay que destacar que la mitad de las pacientes, concretamente el 51,2%, presentaban algún tipo de sobrepeso u obesidad, y que el 20% de la población sufría una obesidad mórbida. Además más del 50% de las pacientes eran hipertensas en tratamiento farmacológico y el 19% padecían una diabetes mellitus (el 4,7% era del tipo I y el 14,3% del tipo II). (Gráfico 4).

Tabla 8. Antecedentes médicos

	N (%)
Obesidad Tipo I (IMC* 28-35)	77/250 (30,8)
Obesidad Tipo II (IMC >35)	51 /250 (20,4)
HTA	142/260 (54,6)
Diabetes mellitus	
Tipo I	12/258 (4,7)
Tipo II	37/258 (14,3)

* IMC: Índice de Masa Corporal (Kg/m²).

Gráfico 4. Antecedentes patología médica

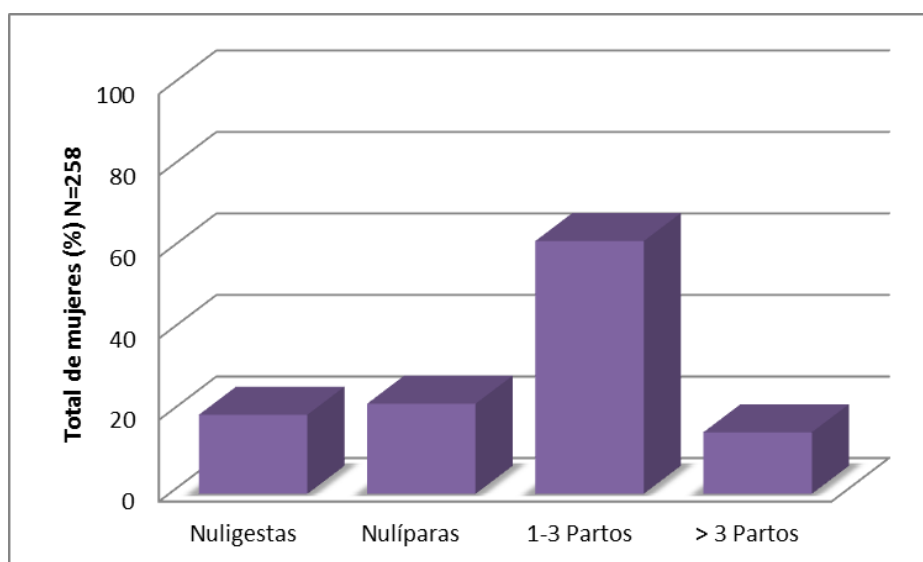


En lo referente a los antecedentes gineco-obstétricos, la edad media de aparición de la menarquia fue de 12,9 años con una desviación estándar de 1,6 años. La mediana fue de 13 y el rango de 9-20.

El 88,8% de las pacientes eran menopáusicas en el momento del diagnóstico del carcinoma endometrial. Sólo el 3,6% eran mujeres premenopáusicas y en el 5,4% de las pacientes fueron catalogadas en perimenopausia.

El 80,5% de las pacientes tuvieron durante su vida alguna gestación. El 62% parieron de 1 a 3 hijos. El 77,9% de las pacientes parieron al menos en una ocasión. Los resultados se exponen en la gráfico 5.

Gráfico 5. Antecedentes obstétricos



En la tabla 9 se exponen las características tumorales de los casos de adenocarcinoma endometrial.

Desde el punto de vista histológico el tipo más frecuente fue el endometrioide, que constituyó el 87,8% de todos los histotipos, seguido del de células claras (5,7%). El adenoescamoso representó el 2,2% y el seroso-papilar 0,4%.

Tabla 9. Anatomía patológica tumoral

TIPO HISTOLÓGICO	N=262 (%)
Endometrioide	233 (87,8)
Seroso-papilar	1 (0,4)
Células claras	15 (5,7)
Adenoescamoso	6 (2,3)
TMMM	7 (2,7)

TMMM=tumor mexodermal mixto maligno.

El 57,1% presentaron tumores con grado 1 (G1) de diferenciación, el 27,2% fueron grado 2 (G2) y 15,7% grado 3 (G3). En el 3% de las muestras no se pudo recopilar el grado de diferenciación. (Tabla 10).

Tabla 10. Grado de diferenciación tumoral

N=254 (%)	
G1	145 (57,1)
G2	69 (27,2)
G3	40 (15,7)

La malignidad nuclear sólo fue recogida en el 73,3% de los informes revisados. De estas, el 6,8% fueron incluidas en baja, el 64,6% en moderada y el 28,6% en alta malignidad nuclear (Tabla 11).

Tabla 11. Grado de malignidad nuclear

N=192 (%)	
Baja	13 (6,8)
Media	124 (64,6)
Alta	55 (28,6)

La clasificación en base a la invasión tumoral del miometrio seguía la siguiente distribución: el 48,8% de los tumores presentaban <50% de invasión miometrial. El 11,9% confinado al endometrio y el 39,3% con invasión miometrial mayor al 50% (Tabla 12).

Tabla 12. Invasión miometrial

	N=252 (%)
No	30 (11,9)
< 50%	123 (48,8)
> 50%	99 (39,3)

5.2 ESTADÍSTICA COMPARATIVA.

5.2.1 ANÁLISIS DE HOMOGENEIDAD ENTRE GRUPOS CON Y SIN LINFADENECTOMÍA.

La primera parte del análisis se dedica al estudio de los dos grupos objeto de este trabajo: comparar las características basales de las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía con las que recibieron una cirugía de histerectomía más doble anexectomía exclusivamente.

5.2.1.1. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES. Tabla 13.

Las pacientes del grupo HT+DA eran de media más mayores que las del grupo LINFA, con 68,9 años de media en el primer grupo y 63,8 años en el segundo. Además las mujeres del HT+DA son más obesas, con un IMC de 33,3 frente al 27,8 de LINFA. Estas diferencias presentaron significación estadística y un valor de p de 0,001.

El tiempo desde la menopausia en grupo HT+DA fue mayor que en el grupo LINFA: 18 años de media en el primer grupo y 14,4 años en el segundo, con diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, con valor de p de 0,03.

El estudio de las enfermedades asociadas, que incluye hipertensión, diabetes mellitus, obesidad o hábito tabáquico revela que este grupo de morbilidad está menos presente en el grupo de pacientes de LINFA de forma estadísticamente significativa, con valor de p de 0,001.

Tabla 13. Descripción de la serie

	HT+DA	LINFA	VALOR DE P
EDAD (años)	68,9/81 (11,2)*	63,8/169 (9,1)*	0,0001 ^b
IMC (kg/m²)	33,4/69 (7,8)*	27,8/150 (5,1)*	0,0001 ^c
ENFERMEDADES ASOCIADAS¹	77/ 84 (91,7 %)	132/177 (74,6%)	0,001 ^a
AÑOS DESDE MENOPAUSIA	18/73 (12,2)*	14,4/159 (10,3)*	0,03
PARIDAD	2,2 (1,9)*	2,0 (1,7)*	0,79 ^c
TIPO HISTOLÓGICO	N=85	N=177	
ENDOMETRIOIDE	76 (89,4)	157 (88,7)	0.691
CÉLULAS CLARAS	4 (4,7)	11 (6,3)	
SEROSO-PAPILAR	1(1,2)	0 (0)	
ADENOESCAMOSO	1(1,2)	5 (2,8)	
TMMM	3 (3,5)	4 (2,2)	
GRADO HISTOLÓGICO	N=81	N=173	
G1-G2	71 (87,7)	143 (82,6%)	0,455 ^a
G3	10 (12,3)	30 (17,3%)	
INVASIÓN MIOMETRIAL	N=80	N= 172	
< 50%	57 (71,2)	96 (55,8)	0,03 ^a
≥ 50%	23 (28,7)	76 (44,2)	
TAMAÑO TUMORAL (cm)	1,9 (1,1)*	2,3 (1,8)*	0,19 ^c
CA 125 EN SANGRE (U/mL)	67,6 (211,5)*	23,6 (33,3)*	0,19 ^c
VÍA DE CIRUGÍA			
- LAPAROSCOPIA	13/ 83(15,7)	28/ (15,8)	0,999
- LAPAROTOMÍA	70/83 (84,2)	144/177 (84,2)	
HEMOGLOBINA PREQUIRÚRGICA (g/dL)	13,3 (1,1)*	13,4 (1, 2)*	0,82 ^b

IMC: Índice de masa corporal. * Media (desviación estándar). ¹Incluye: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y/o hábito tabáquico.

^a Chi-cuadrado de Pearson /Test exacto de Fisher

^b Variable con distribución paramétrica (Kolmogorov-Smirnov), valor de p calculado con el test de la t de Student.

^c Variable con distribución no paramétrica (Kolmogorov-Smirnov), valor de p calculado con la U de Mann-Whitney

El estudio de los antecedentes obstétricos no reveló diferencias significativas entre los grupos. La ausencia de gestaciones estuvo presente en un 19% en el grupo de HT+DA y en 19,8% de las pacientes del grupo de LINFA.

La comparación de la nuliparidad reveló pequeñas diferencias que no fueron estadísticamente significativas: estaba presente en el 21,4% de las mujeres de cirugía convencional y en el 22,7% de las de LINFA.

La menopausia o los antecedentes de miomas en las pacientes no fueron características que diferenciaran a ambos grupos (Tabla 14).

Tabla 14. Antecedentes gineco-obstétricos

	HT+DA	LINFA	VALOR DE P
NULIGESTAS	16 / 84 (19,0)	34 / 172 (19,8)	0,999
NULÍPARAS	18 / 84 (21,4)	39 / 172 (22,7)	0,87
MENOPAUSIA	71 / 76 (93,4)	142 / 161 (88,2)	0,25
MIOMAS	7 / 80 (8,7)	15 / 175 (8,6)	0,999

En la tabla 15 se detallan los antecedentes personales y familiares de cáncer en ambos grupos. No se objetivan diferencias entre ellos.

Tabla 15. Antecedentes de cáncer

	HT+DA	LINFA	VALOR DE P
AP CÁNCER¹	9/84 (10,7)	17/175 (9,7)	0,82
AF CÁNCER²	31/84 (36,9)	78/175 (44,8)	0,30

¹AP CÁNCER: antecedentes personales de cáncer; ²AF CÁNCER: antecedentes familiares de cáncer

5.2.1.2. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS TUMORALES.

5.2.1.2.1. HISTOLOGÍA.

El tipo histológico más frecuente fue el endometriode, tanto en las pacientes a las que se realizó HT+DA, que fue el 89,4% como en el grupo de LINFA, que esta histología representó el 88,7%. Tabla 13.

La agrupación de los otros tipos histológicos fue en conjunto mucho menor.

El siguiente tipo histológico más frecuente fue el de células claras, con 4,7% dentro del grupo de HT+DA y el 6,2% en el de LINFA.

Tipos histológicos mucho menos frecuentes fueron el adenoescamoso, 1,2% en HT+DA y un 2,8% en LINFA y el serosopapilar, 1,2% en HT+DA y ningún caso en el grupo de LINFA.

Las diferencias de distribución de los tipos objetivadas entre los grupos no tuvieron relevancia estadística.

5.2.1.2.2. INVASIÓN MIOMETRIAL.

La invasión miometrial fue menor del 50% en el 71,3% en el grupo de HT+DA y en 55,8% en el grupo de LINFA. La invasión fue mayor al 50% en el 44,2% del grupo LINFA frente al 28,7% del grupo HT+DA. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, con valor de p de 0,03.

El 9,9% del grupo LINFA y el 15% del grupo HT+DA presentaron un ADCE confinado al endometrio, sin invasión miometrial.

5.2.1.2.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL.

En ambos grupos el grado de diferenciación G1 fue el más representado, con un 62% en las pacientes con HT+DA y un 54,9% en LINFA. Porcentajes parecidos en HT+DA y LINFA para el grado G2, 25,3% y 27,7% respectivamente. Menos frecuente el grado de diferenciación G3, con porcentajes 12,3% en HT+DA y 17,3% en LINFA. La distribución de los grados en ambos grupos fue homogénea, con un valor de p de 0,522 que indica la no existencia de diferencias desde el punto de vista estadístico entre ambos grupos de tratamiento.

5.2.1.2.4. GRADO DE MALIGNIDAD CELULAR. GRADO NUCLEAR

El grado de malignidad celular no fue descrito en todos los informes anatomopatológicos, por lo que la n de ambos grupos es más baja que en otras características recogidas. El grado celular más frecuente fue el medio, con 63% en el grupo de HT+DA y el 65,7% en el grupo LINFA. Los dos grupos de tratamiento presentaban porcentajes homogéneos de distribución de los diferentes grados, sin diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 16).

Tabla 16. Características tumorales.

	HT+DA	LINFA	VALOR DE P
GRADO DE MALIGNIDAD NUCLEAR			
BAJA	6/54 (11,1)	7/137(5,1)	0,34
MEDIA	34/54 (63)	90/137 (65,7)	
ALTA	14/54 (25,9)	39/137 (28,5)	

5.2.1.2.5. ALTO RIESGO DE RECIDIVA.

Si se realiza el estudio comparativo de los grupos de HT+DA y LINFA en función del alto riesgo de recidiva, definido como la presencia de invasión profunda miometrial, histología diferente a la endometriode o grado de diferenciación grado 3, se objetiva que se realizó linfadenectomía en mayor proporción en el grupo que cumplía estas características (Tabla 17).

Tabla 17. Alto riesgo de recidiva

	HT+DA N (%)	LINFA N (%)	VALOR P
INVASIÓN MIOMETRIAL >50%	23/80 (28,7)	76/172 (44,2)	0,03
GRADO 3	10/81 (12,3)	30/173 (17,3)	0,46
HISTOLOGÍA NO ENDOMETRIOIDE	9/85 (12,6)	20/177 (11,3)	0,52
ALTO RIESGO DE RECIDIVA ¹	28 / 81 (34,6)	89 /169 (52,7)	0,01

¹Incluye histología no endometriode, invasión miometrial >50% o grado 3 de diferenciación

5.2.1.3. VARIABLES PREOPERATORIAS.

El tamaño del tumor medido por ecografía fue similar desde el punto de vista estadístico en ambos grupos, con una media de 1,9 cm en el grupo de HT+DA y de 2,3 cm en el grupo LINFA.

La media del valor del CA 125 preoperatorio y la hemoglobina prequirúrgica en ambos grupos no ofrecieron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de homogeneidad de grupos. (Tabla 13).

5.2.1.4. VÍA DE LA CIRUGÍA.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en función del acceso quirúrgico utilizado. El 84,2% de las pacientes a las que se realizó linfadenectomía fueron intervenidas mediante una laparotomía, y el 84,3% de las pacientes del grupo de HT+DA. (Tabla 13).

5.2.1.5. HALLAZGOS POSTOPERATORIOS.

Las pacientes intervenidas de ambos grupos se estadificaron prequirúrgicamente como estadio precoz. En la estadificación postquirúrgica la clasificación por estadios fue que el estadio precoz (incluyendo desde IA hasta IIA) representó el 86,7% de las pacientes de HT+DA y el 75,3% de LINFA. El estadio III fue el siguiente en frecuencia, 16,9% en LINFA y 6,5% en HT+DA. (Tabla 18). La afectación ganglionar pélvica fue de un 10,7% del total de las linfadenectomías y ganglios paraaórticos positivos fueron encontrados en 4 pacientes de las 30 a las que se les hizo también linfadenectomía paraaórtica. (Tabla 18)

Tabla 18. Hallazgos postoperatorios.

	HT+DA	LINFA	VALOR DE P
POSITIVIDAD DE LOS GANGLIOS (177 linfadenectomías pélvicas, 30 también paraaórticas)			
- PÉLVICA		19/ 177 (10,7)	
- PARAAÓRTICA		4/30 (13,3)	
ESTADIFICACIÓN FIGO POSTQUIRÚRGICA			
IA-IIA	66/77 (85,7)	125/166 (75,3)	0,157
IIB	5/ 77(6,5)	10/166 (6,0)	
III	6/77 (7,8)	28/166 (16,9)	
IV	0/77 (0)	3/166 (1,8)	

Si se realiza la agrupación de estadios, por un lado de estadio IA-IIB y por otro IIIA a IV el estudio de comparación de dichos grupos muestra las siguientes diferencias: en el grupo de HT+DA se encontró que el 7,8% y el 18,7% del grupo de LINFA fue estadificadas como estadio avanzado, con diferencias estadísticamente significativas, y un valor de p: 0,03. (Tabla 19).

Tabla 19. Afectación tumoral extrauterina

	HT+DA N=85 (%)	LINFA N=177 (%)	VALOR P
ESTADIO AVANZADO	6 (7,1)	31 (17,5)	0,03
AFECCIÓN EXTRAUTERINA ¹	10 (11,8)	44 (24,9)	0,02
AFECCIÓN OVARIOS, ASCITIS O METÁSTASIS	2 (2,3)	11 (6,2)	0,23

¹Afectación extrauterina incluye: afectación de vejiga, recto, ovarios o cérvix, lavado peritoneal positivo o metástasis ganglionares.

La afectación extrauterina, definida como afectación de vejiga, recto, cérvix, ovarios o parametrio, lavado peritoneal positivo o presencia de metástasis ganglionares estaba en el 11,8% de las mujeres de HT+DA y en el 24,9% del grupo LINFA, diferencias que obtuvieron significación estadística, con valor de p de 0,02.

5.2.1.6. TRATAMIENTO ADYUVANTE.

En relación al tratamiento radioterápico adyuvante las frecuencias obtenidas en ambos grupos se exponen en el gráfico 3. De las 177 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía y que siguieron controles posteriores, el 69,5 % recibió alguna modalidad de radioterapia (radioterapia externa, braquiterapia o ambas). Dentro de las 73 pacientes con cirugía convencional, el 42,7 % también recibió tratamiento adyuvante con radioterapia. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas.

El 3,7% y el 6,2% de HT+DA y LINFA recibieron sólo radioterapia externa. La braquiterapia fue administrada al 12,2% del grupo de cirugía convencional y al 21,5% de las mujeres a las que se les realizó linfadenectomía. La combinación de ambos tipos de radioterapia fue aplicada al 26,8% de las pacientes del grupo de HT+DA y al 41,8% del grupo LINFA (Tabla 20).

Tabla 20. Radioterapia adyuvante

	HT+DA N=82	LINFA N=177	VALOR DE P
RADIOTERAPIA ADYUVANTE			
RADIOTERAPIA EXTERNA	3 (3,7)	11 (6,2)	0,004
BRAQUITERAPIA	10 (12,2)	38 (21,5)	
RADIOTERAPIA EXTERNA Y BRAQUITERAPIA	22 (26,8)	74 (41,8)	
NO RECIBIDA	47 (57,3)	53 (29,9)	
RADIOTERAPIA (CUALQUIER MODALIDAD)	35 (42,7)	123 (69,5)	0,0001

Se obtuvieron datos respecto a la adyuvancia con quimioterapia o gestágenos en 233 pacientes. La gran mayoría de las pacientes de ambos grupos no recibieron adyuvancia con quimioterapia, el 93,1% de las pacientes de HT+DA y el 9,3% de las pacientes de LINFA. Las diferencias de frecuencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas en cuanto a que las pacientes sometidas a LINFA recibieron más tratamiento quimioterápico. (Tabla 21).

Tabla 21. Quimioterapia adyuvante

	HT+DA N=72	LINFA N=161	VALOR DE P
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE			
GESTÁGENOS	3 (4,2)	2 (1,2)	0,17
QUIMIOTERÁPICOS	2 (2,8)	15 (9,3)	0,05
NO RECIBIDA	67 (93,1)	144 (89,4)	

5.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.

5.3.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

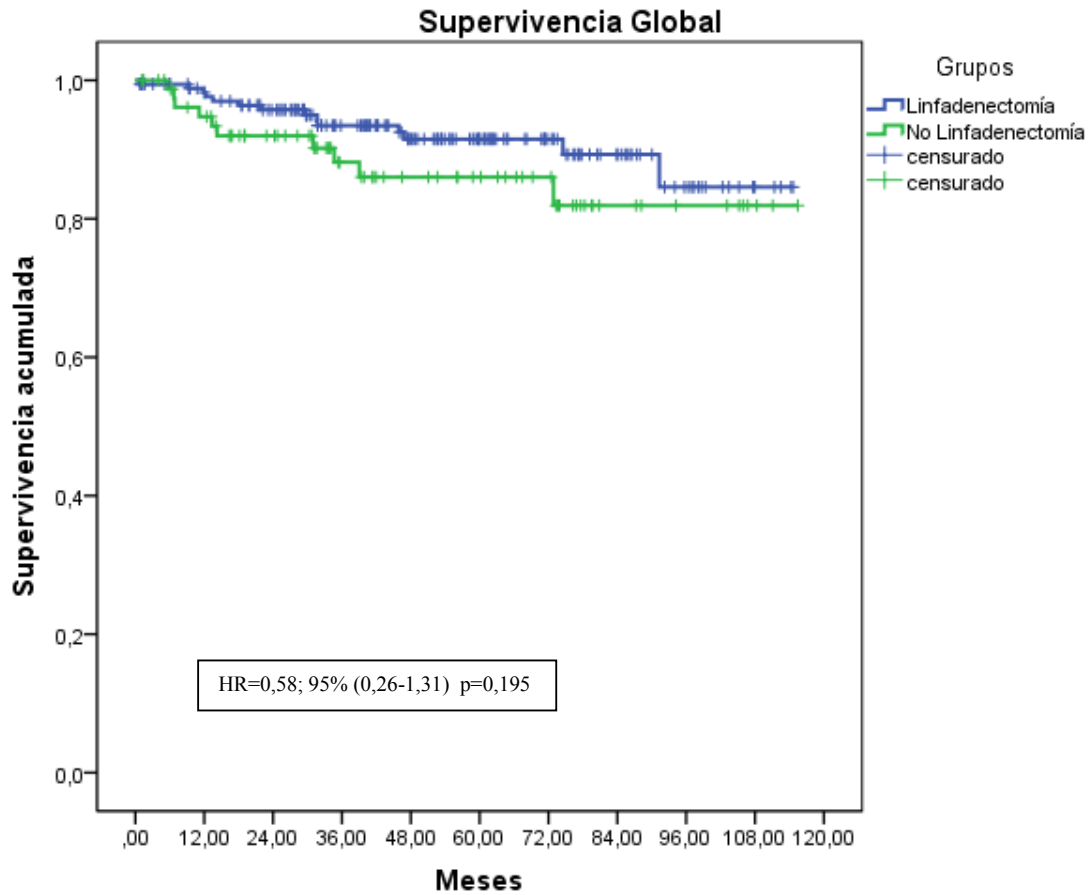
Con una mediana de seguimiento de 49 meses (rango intercuartílico = 26,1-72,5) se han producido 24 eventos. Se ha realizado el estudio de supervivencia global teniendo en cuenta diferentes variables.

Se han registrado 10 (12%) de muertes en el grupo de HT + DA y 14 (7,9%) en el grupo de LINFA, con valor de p: 0,358.

Las curvas de supervivencia global no mostraron diferencias estadísticamente significativas (HR=0,58; 95% (0,26-1,31); p=0,195).

La supervivencia global a los 5 años fue del 91% en el grupo de LINFA y del 86% en el grupo de HT+DA (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia global en grupos de linfadenectomía y no linfadenectomía



Casos que permanecen

HT+DA	84	70	57	41	33	27	21	10	7	2	1
LINFA	177	160	143	113	88	65	43	26	14	4	0

En la tabla 22 se exponen las causas de la muerte en ambos grupos, no objetivándose diferencias significativas entre ellos, con un porcentaje de 60 y 78,6 en grupos de HT+DA y LINFA respectivamente en muerte causada por el tumor. Las pequeñas diferencias observadas no mostraron significación estadística.

Tabla 22. Causas de muerte.

	HT + DA N=10 (%)	LINFA N=14 (%)	VALOR P
POR EL TUMOR	6 (60)	11 (78,6)	0,348
OTRAS CAUSAS*	3 (30)	1 (7,1)	
DESCONOCIDO	1 (10)	2 (14,3)	

* Otros tumores, causas cardiovasculares, etc.

Si se estudia el estatus de vida de las pacientes al finalizar su seguimiento se observa que el 89,3% de las pacientes sobreviven. El 75,9 % de las pacientes están vivas sin enfermedad (Tabla 23).

Tabla 23. Estatus de vida.

	HT+DA	LINFA
STATUS NO CONOCIDO N (%)	9(11)	4 (2,3)
VIVAS SIN ENFERMEDAD N (%)	60(73,2)	139 (79)
VIVAS CON ENFERMEDAD N (%)	3 (3,7)	20 (11,4)

5.3.1.1. LINFADENECTOMÍA ADECUADA.

El estudio de las diferencias de la supervivencia global en función del número de ganglios extirpados en la linfadenectomía reveló que no existen diferencias significativas en función de si se extirpan 12 o más ganglios, considerándose esta situación como linfadenectomía adecuada (Figura 2).

Se estudió por separado la supervivencia de las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía, en las que se realizó linfadenectomía adecuada y no adecuada, objetivándose una supervivencia global a los 5 años del 94% en el grupo de

linfadenectomía no adecuada y del 91% en el grupo en el que sí realizó linfadenectomía adecuada. No se evidenciaron diferencias significativas en la supervivencia de los grupos (Figura 3).

Figura 2. Supervivencia global en linfadenectomía adecuada vs no adecuada.

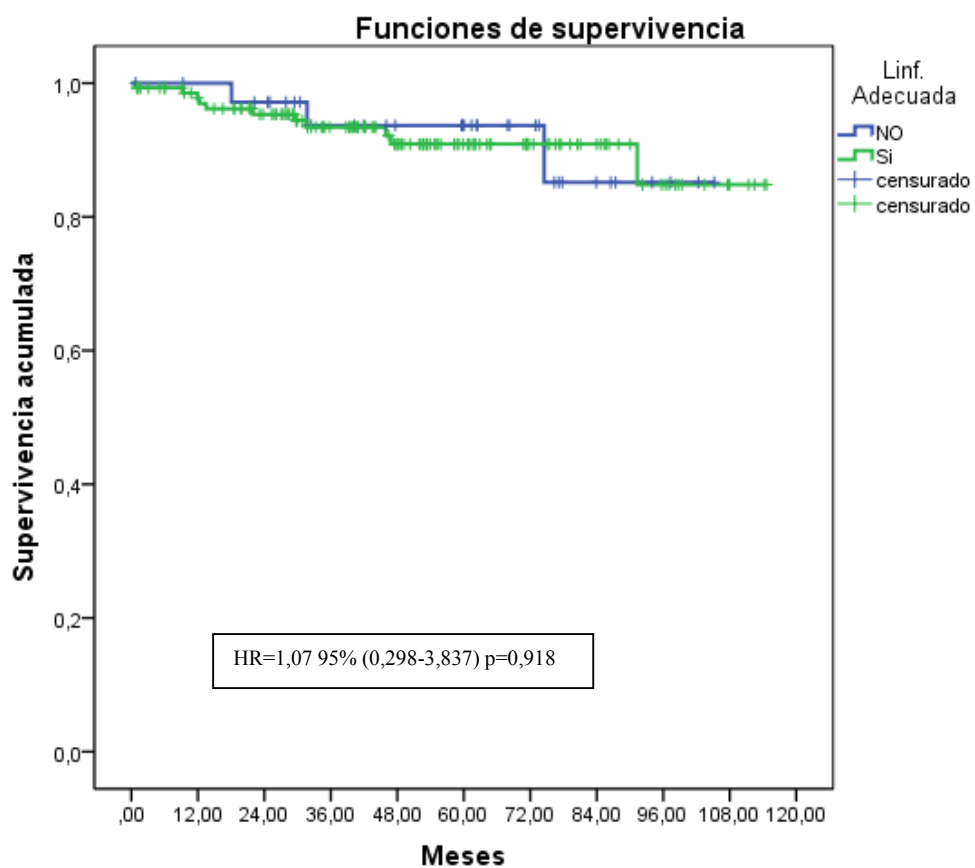
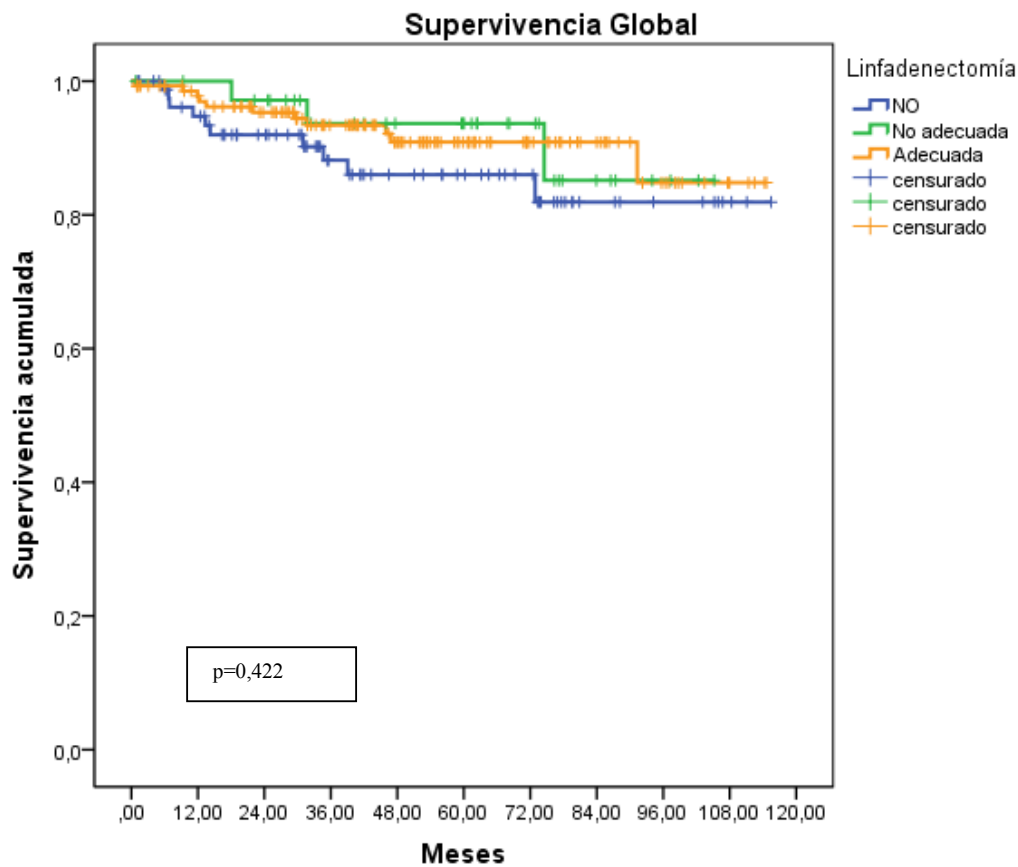


Figura 3. Supervivencia global según estado de linfadenectomía.



5.3.1.2. RADIOTERAPIA.

La supervivencia de las pacientes de ambos grupos (HT+DA y LINFA) que no recibieron radioterapia no mostraron diferencias significativas: 93% en el grupo LINFA y 89% en el grupo de cirugía HT+DA a los 5 años (Figura 4).

La supervivencia de las pacientes del grupo de LINFA (91% a los 5 años) que recibieron radioterapia fue mayor que la de las pacientes del grupo de HT+DA (82% a los 5 años) que también la recibieron, aunque estas diferencias no obtuvieron significación estadística (Figura 5).

Figura 4. Supervivencia global por grupos de tratamiento en pacientes que no reciben radioterapia.

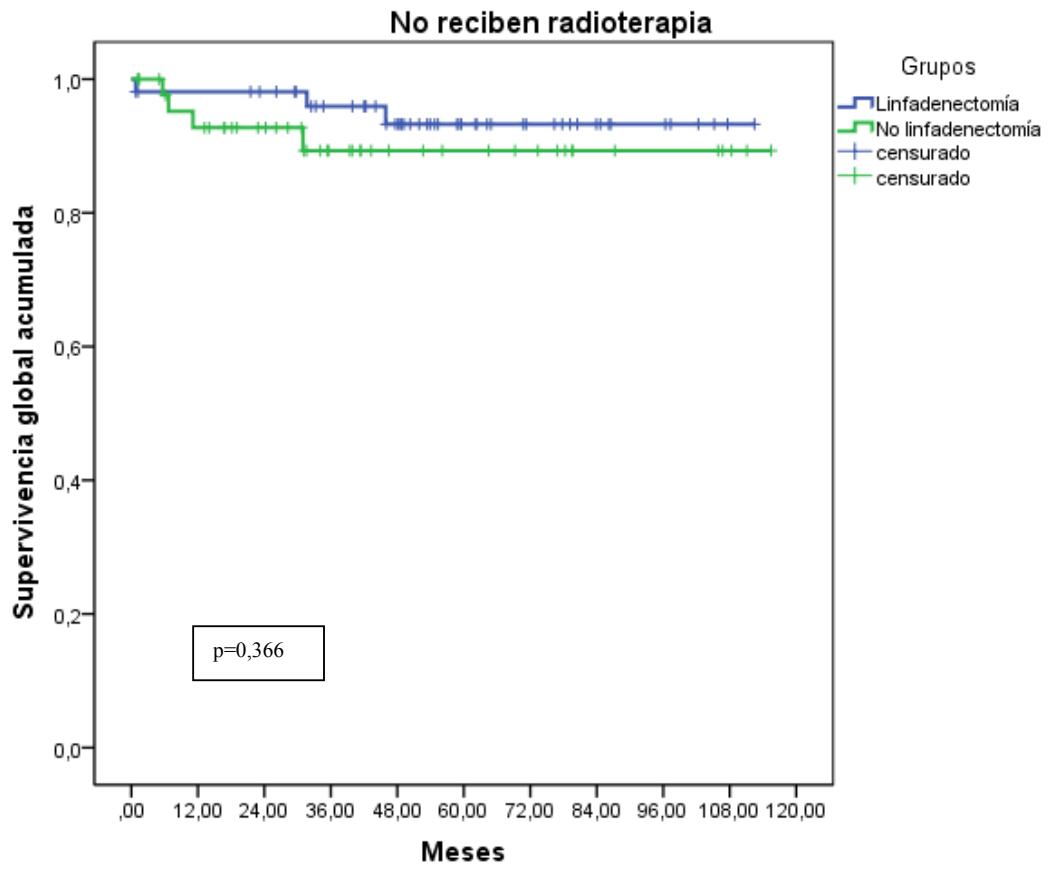
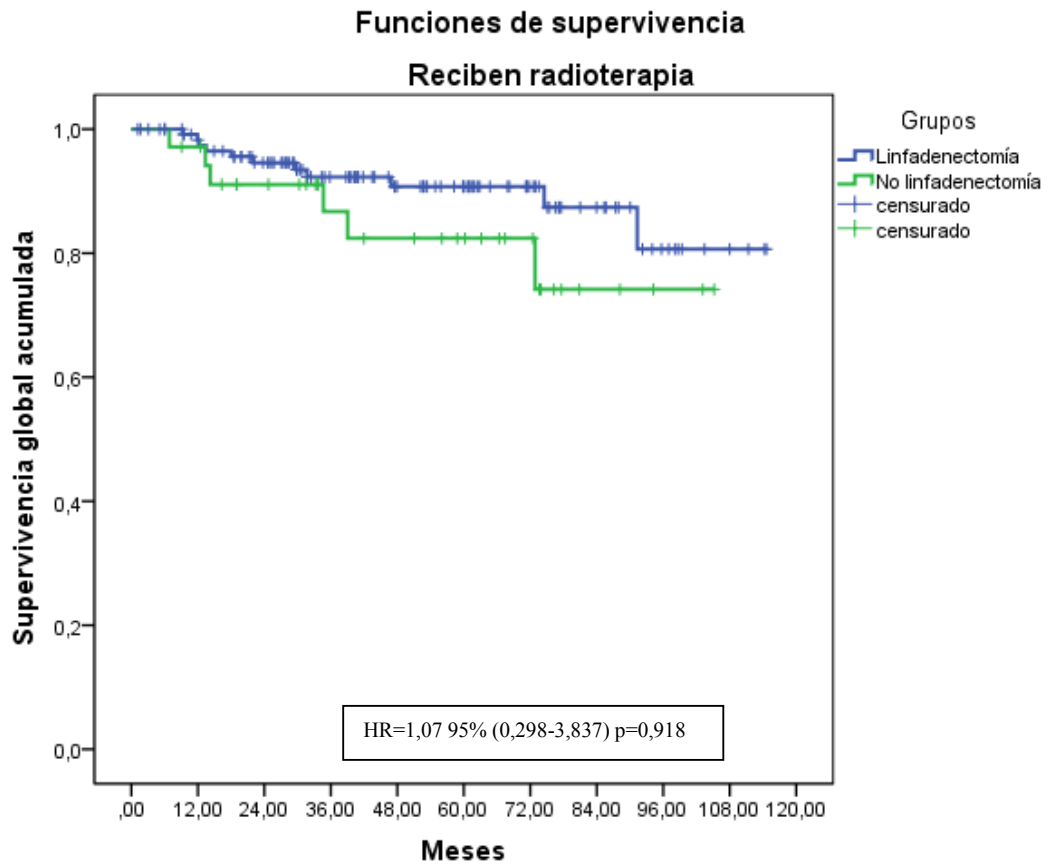


Figura 5. Supervivencia global por grupos de tratamiento en pacientes que reciben radioterapia.



5.3.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Con una media de seguimiento de 46 meses, se observaron 49 recidivas tumorales, 15 en el grupo de HT + DA (17,6%) y 37 en el grupo de LINFA (20,9%). La supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de HT+DA, aunque las diferencias con el grupo de LINFA no fueron estadísticamente significativas. Las recidivas en el grupo de LINFA fueron más frecuentes a nivel ganglionar y cúpula vaginal (8 recidivas en cada localización). La supervivencia

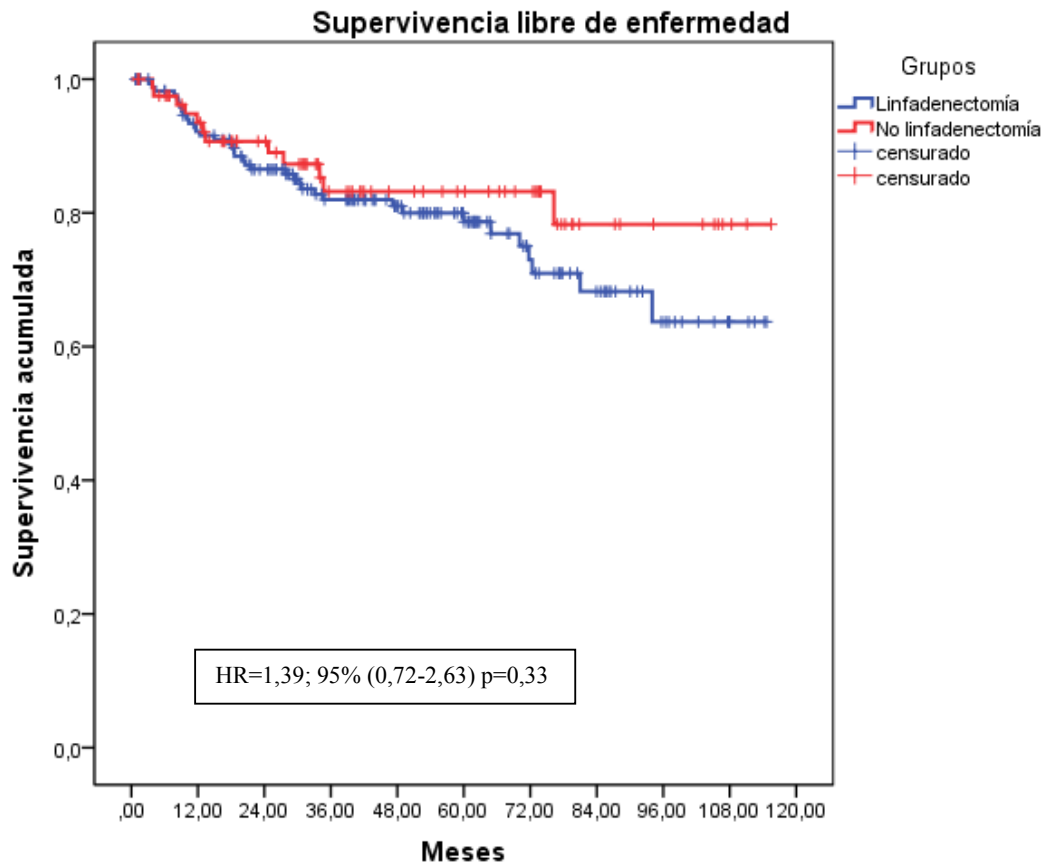
libre de enfermedad a los 5 años fue del 83% en el grupo de HT+DA y del 79% en el grupo de LINFA (HR=1,39; 95% (0,72-2,63) p=0,33) (Figura 6).

En el grupo de HT+DA la localización de las recidivas más frecuentes fueron en pelvis y en ganglios linfáticos (4 recidivas en cada localización). En el grupo de LINFA también fueron localizaciones frecuentes el pulmón y la recidiva concomitante a nivel local y metastásica (Tabla 24). Hubo más recidivas en pelvis en el grupo de HT+DA, con valor de p de 0,05.

Tabla 24. Localización de las recidivas.

	HT + DA N=15 (%)	LINFA N=37 (%)	VALOR P
CÚPULA	2 (13.3)	8 (21,6)	0,47
PELVIS	4 (26.6)	2 (5.4)	0,05
GANGLIOS	4 (26,6)	8 (21,6)	0,72
LOCAL Y METASTÁSICA	2 (13,3)	6 (16,2)	0,12
HÍGADO	1 (6,7)	4 (10,8)	0,66
PULMÓN	1 (6,7)	6 (16,2)	0,44
ABDOMEN	1 (6,7)	3 (8,1)	0,86

Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad por grupos de tratamiento



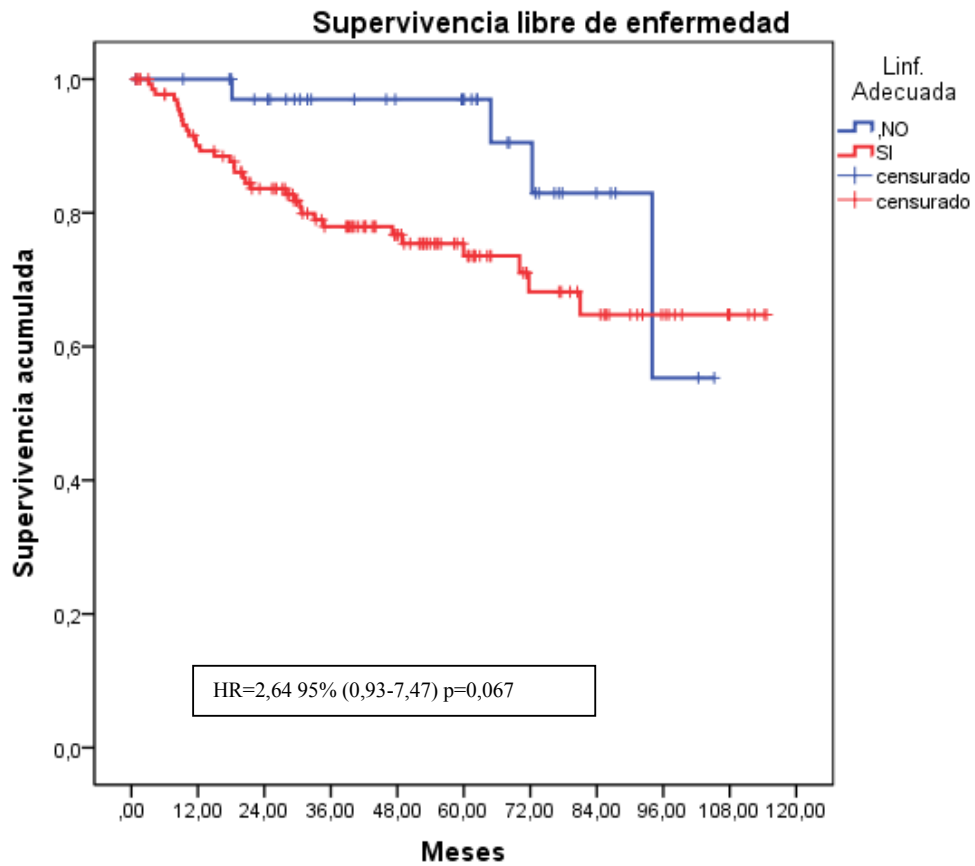
Casos que permanecen

LINFA	177	150	129	101	80	58	35	23	12	4	0
HT+DA	84	68	54	39	31	26	21	10	7	2	0

5.3.2.1. LINFADENECTOMÍA ADECUADA

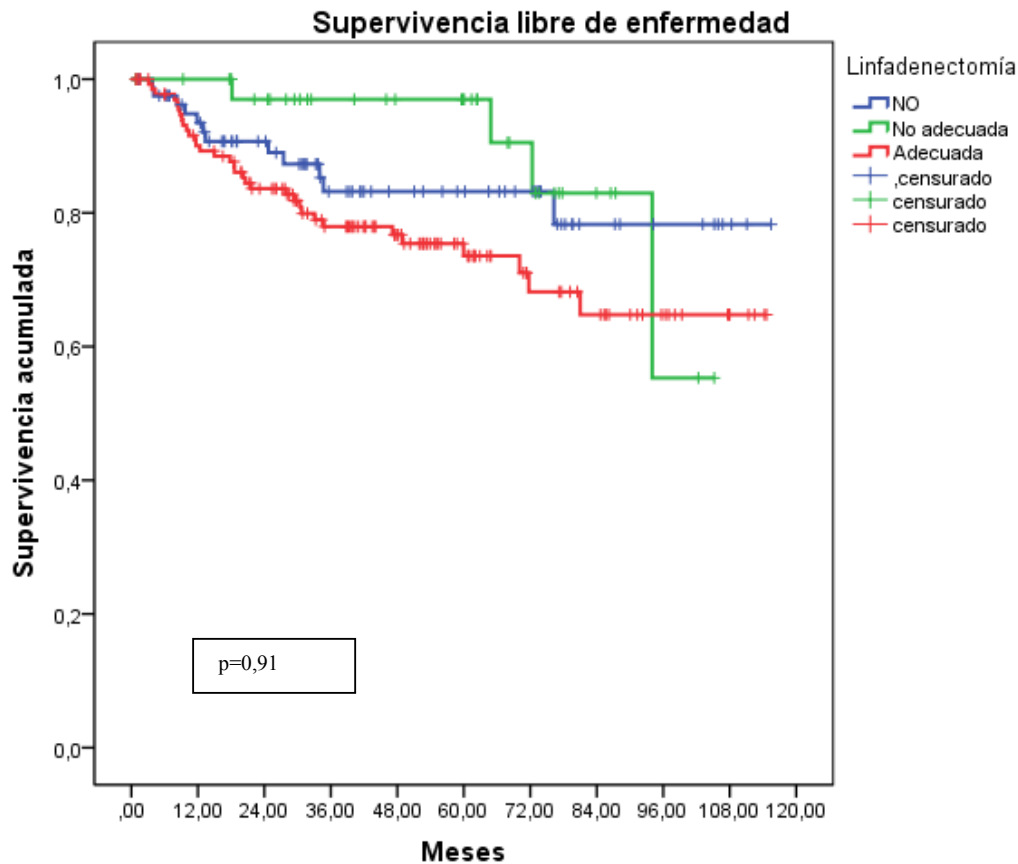
No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia libre de enfermedad en función de si la linfadenectomía fue adecuada o no. El porcentaje libre de enfermedad a los 5 años fue el 74% en el grupo de linfadenectomía adecuada y del 97% en el de linfadenectomía no adecuada (Figura 7).

Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad en función de la linfadenectomía.



La función de supervivencia del tiempo libre de enfermedad muestra en la figura 10 que no hubo diferencias en función de si las pacientes no tenían linfadenectomía realizada, si la tenían realizada y era adecuada o si no era adecuada. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de las pacientes con linfadenectomía adecuada fue del 74% y del 97% en las que esta no lo fue.

Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad en función del estado de la linfadenectomía.



5.3.2.2. RADIOTERAPIA.

En el estudio de la supervivencia libre de enfermedad no se observaron diferencias significativas si se realiza el estudio de la misma de ambos grupos separándolos en función de si reciben radioterapia o no. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de las pacientes que no reciben radioterapia fue del 87% para el grupo LINFA y del 90% para el grupo HT+DA. En el estudio de las mujeres que sí recibieron radioterapia adyuvante se objetivó una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 75% en el grupo LINFA y del 78% en el de

HT+DA. Ninguno de ambos estudios reveló diferencias estadísticamente significativas (Figuras 8 y 9).

Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad por grupos de tratamiento que no reciben radioterapia.

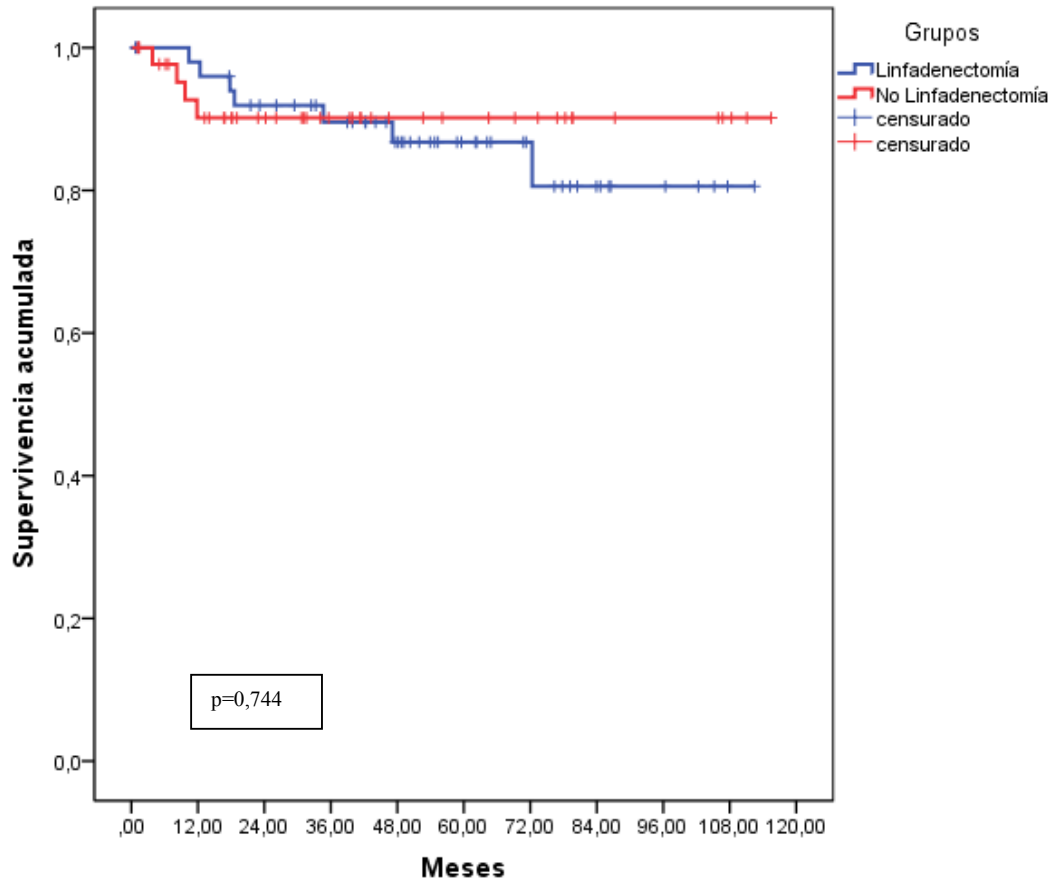
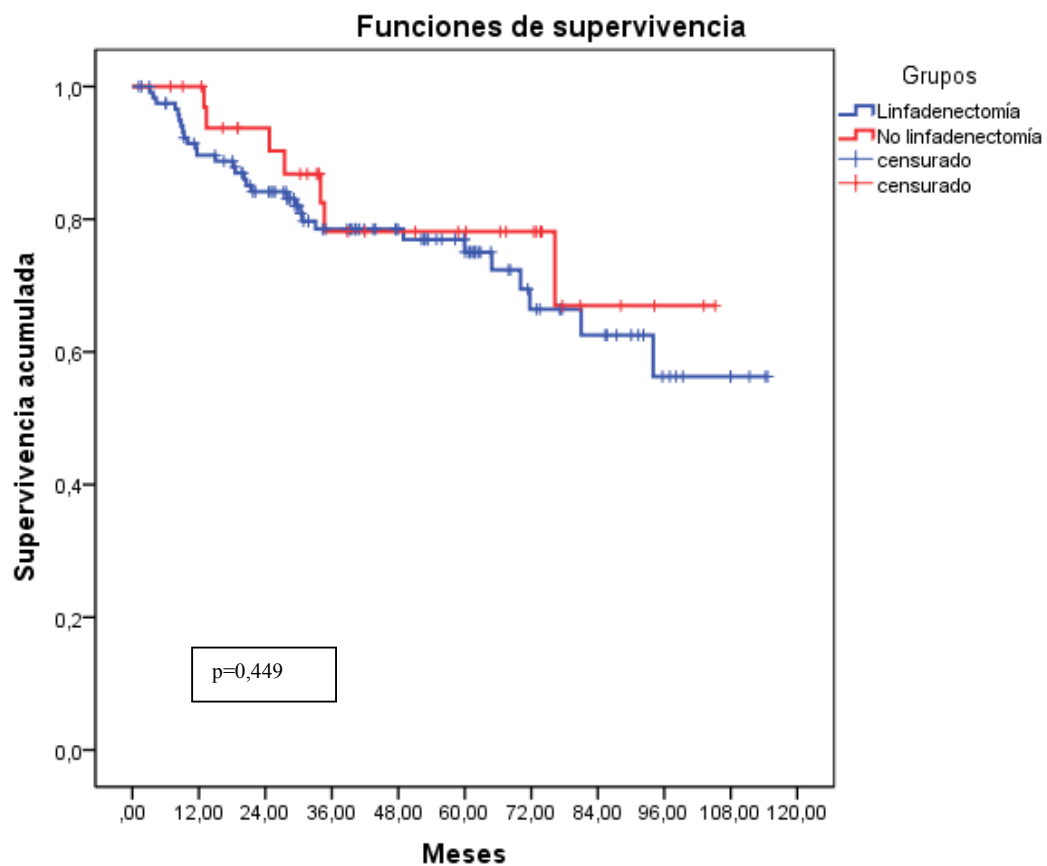


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento que reciben radioterapia.



5.4. ESTUDIO DE FACTORES ASOCIADOS A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR.

De las pacientes 177 que tuvieron un estudio histológico de los ganglios, 19 resultaron afectados (10,7%). Cuando se analizaron las características de las pacientes y de los tumores que presentaron afectación ganglionar, se encontró que los factores asociados a la afectación ganglionar fueron: la invasión miometrial profunda histología no endometriode y grado 3 de diferenciación han resultado factores de riesgo para la afectación ganglionar en la población estudiada.

El número de ganglios pélvicos resecados y el valor prequirúrgico del Ca125 también se han asociado a la afectación de los ganglios linfáticos (Tabla 25).

Tabla 25. Factores de riesgo asociados a la afectación ganglionar.

	GANGLIOS POSITIVOS		GANGLIOS NEGATIVOS		VALOR P
	N=19 (%)		N=158		
EDAD > 65	8 (42,1)		75 (47,5)		0,473 ^a
TABACO	2 (10,5)		17 (10,7)		0,999 ^a
HTA	7 (36,8)		78 (49,4)		0,336 ^a
DIABETES	2 (10,5)		25 (15,8)		0,742 ^a
ALTO RIESGO ¹	16 (84,2)		78 (49,4)		0,006 ^a
AP ENFERMEDAD ²	9 (47,4)		114 (72,1)		0,133 ^a
MORBILIDAD ³	8 (42,1)		28 (22,8)		0,436 ^a
HISTOLOGÍA NO ENDOMETRIOIDE	8 (42,1)		13 (8,2)		0,0001 ^a
GRADO 3	13 (68,4)		17 (10,8)		0,0001 ^a
INVASIÓN MIOMETRIAL >50%	15 (78,9)		61 (38,6)		0,002 ^a
IMC (Kg/m ²)	29,0 (11,2)*		27,9 (5,2)*		0,529 ^c
CA 125 (U/mL)	65,9 (91,4)*		34,5 (140,1)*		0,003 ^c
Nº GANGLIOS PÉLVICOS	29,5 (6,8)*		14,6 (6,8)*		0,002 ^c
TAMAÑO ECOGRAFÍA (cm)	POR	2,8 (1,63)*		2,2 (1,8)*	0,061 ^c

IMC: Índice de masa corporal. * Media (desviación estándar). ¹Incluye: histología no endometriode, grado 3 o invasión miometrial >50%. ²Incluye: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y/o hábito tabáquico. ³Incluye: linfedema, linfocele, lesión vascular, nerviosa, intestinal o urinaria, infecciones o trombosis)

^a Chi-cuadrado de Pearson /Test exacto de Fisher

^b Variable con distribución paramétrica (Kolmogorov-Smirnov), valor de p calculado con el test de la t de Student.

^c Variable con distribución no paramétrica (Kolmogorov-Smirnov), valor de p calculado con la U de Mann-Whitney

5.4.1 ESTUDIO DEL NÚMERO DE GANGLIOS ASOCIADOS A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR.

Se ha estudiado si el número de ganglios resecados en la linfadenectomía influye en la posibilidad de encontrar un ganglio positivo. El resultado es que el punto de corte de máxima eficiencia para encontrar un ganglio positivo es 18 ganglios, con una

Sensibilidad: 77,8% y una especificidad de 63,8% y área bajo la curva de 0,76 (Figura 11).

En el 66,7% de las linfadenectomías con ganglios positivos y en el 31% con ganglios negativos se habían resecado al menos 18 ganglios. Estas diferencias presentaron significación estadística, con valor de p de 0,04. (Tabla 26).

Figura 11. Curva COR para 18 ganglios.

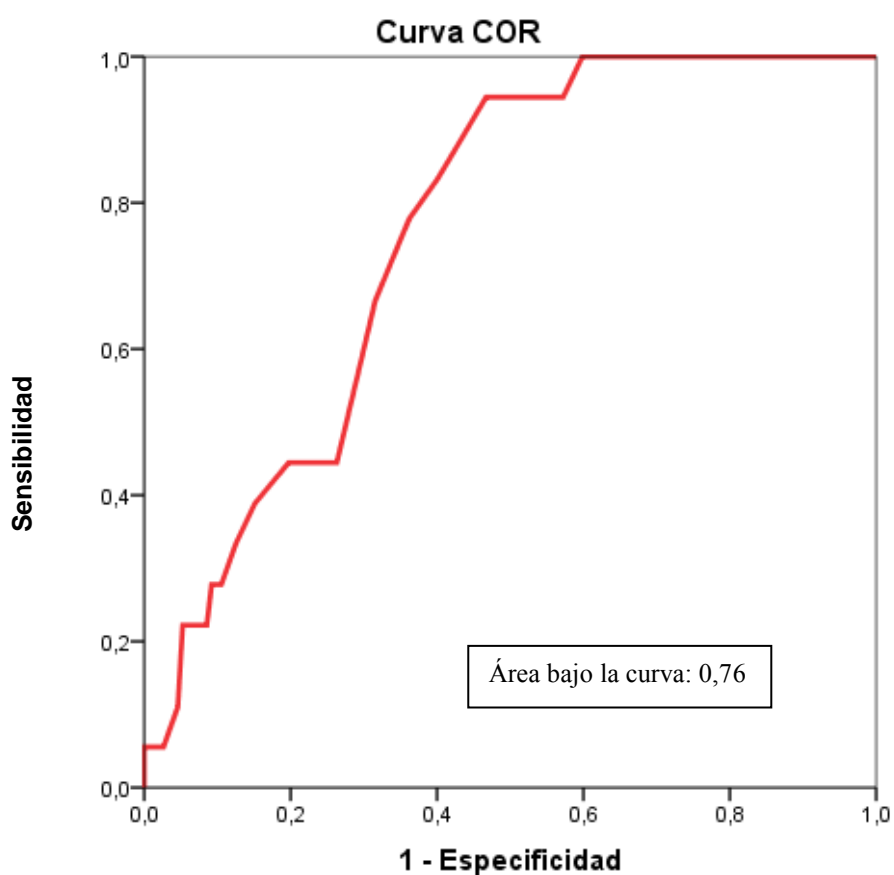


Tabla 26. Número de ganglios en el grupo de linfadenectomía (Punto de corte: 18 ganglios)

	GANGLIOS NEGATIVOS N=155	GANGLIOS POSITIVOS N=18	VALOR DE P
< 18 GANGLIOS	107 (69%)	6 (33,3%)	0,04
≥ 18 GANGLIOS	48 (31%)	12 (66,7%)	

5.4.2 ESTUDIO DEL VALOR DE CORTE DE CA 125 ASOCIADO A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR.

El valor sérico de Ca 125 positivo (Ca 125>35 U/mL) presenta asociación con la presencia de ganglios positivos. El 38,5% de los ganglios positivos tuvieron una valor de Ca 125 positivo, y sólo el 14,1% del grupo de ganglios negativos, con valor de p de 0,04. (Tabla 27)

Tabla 27. Valor de Ca 125 presentes en el grupo de linfadenectomía

	GANGLIOS NEGATIVOS	GANGLIOS POSITIVOS	VALOR P
Ca 125 < 35 U/mL	73 (85,9%)	8 (61,5%)	0,04
Ca 125 ≥ 35 U/mL	12(14,1%)	5 (38,5%)	

5.5. ESTUDIO DE FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y A LA RECIDIVA.

5.5.1. ESTUDIO UNIVARIANTE.

En el estudio univariante se estudiaron las variables expuestas en la tabla 44. Estas variables se estudiaron en supervivencia global y en tiempo libre de enfermedad. Los factores que modificaron la supervivencia global de forma significativa fueron el grado 3 y el estadio avanzado (estadio III-IV), con un p valor < 0,10. Las variables asociadas a mayor tiempo libre de enfermedad fueron, además del grado 3 y el estadio avanzado, la obesidad. (Tabla 26).

Tabla 26. Estudio univariante de variables asociadas a supervivencia global y tiempo libre de enfermedad

	SLE HR* (IC95%)	VALOR p	SG HR* (IC95%)	VALOR p
TABACO	0,26 (0,35-2,01)	0,129	1,02 (0,26-5,64)	0,198
DIABETES	1,20 (0,45-3,16)	0,636	0,88 (0,29-2,63)	0,821
HTA	0,81 (0,25-2,54)	0,718	2,01 (0,41-10,41)	0,347
OBESIDAD	1,45 (0,34-1,36)	0,306	5,55 (1,89-16,67)	0,001
AP ENFERMEDAD	0,51 (0,25-1,06)	0,459	3,70 (0,64-25,0)	0,115
GRADO 3	10,43 (4,85-22,44)	0,000	9,41 (3,21-27,56)	0,000
INVASIÓN >50%	1,57 (0,76-3,27)	0,234	0,89 (0,30-2,60)	0,831
NO	1,44 (0,611-3,41)	0,378	1,08 (0,34-3,44)	0,890
ENDOMETRIOIDE				
ESTADIO III-IV	4,02 (1,94-8,34)	0,000	3,12 (1,08-9,01)	0,036

*Valor del Hazard Ratio (HR) en referencia al control negativo.

5.5.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Las variables que obtuvieron significación estadística en el estudio univariante, con un valor de $p < 0,10$ pasaron a formar parte del estudio multivariante. Los factores que se mostraron independientes de muerte y recidiva según el modelo de los riesgos proporcionales de COX se exponen en la tabla 27.

Tabla 27. Factores asociados a muerte y recidiva.

	SLE HR* (IC95%)	VALOR p	SG HR* (IC95%)	VALOR p
OBESIDAD	-	-	5,88 (1,92-16,67)	0,001
GRADO 3	9,49 (4,88-18,47)	0,000	9,11 (3,46-23,98)	0,000
Estadio III-IV	4,53 (2,36-8,67)	0,000	3,10 (1,08-8,89)	0,028

5.6. ESTUDIO DE MORBILIDAD

En el estudio de morbilidad se recogen las complicaciones intraoperatorias y postquirúrgicas (Tabla 28 y Tabla 29).

El evento morbilidad incluye linfedema; linfocele; lesión vascular, nerviosa, intestinal o urinaria; infección, trombosis, hematoma, hemoperitoneo, obstrucción intestinal o transfusión sanguínea. El realizar HT+DA reduce el riesgo de morbilidad en un 11%, valor sin significación estadística, con un valor de p de 0,78 y un intervalo de confianza al 95% del 0,51-1,57.

Se registraron 10 casos de linfedema y 15 de linfocele, todos sobre los vasos pélvicos en pacientes a las que se les había realizado algún tipo de linfadenectomía.

Se produjo lesión de vasos pélvicos en 6 pacientes sobre las que se estaba realizando una linfadenectomía y en 1 caso con cirugía convencional. En una paciente se realizó lesión vascular sobre la cava. Aunque el valor de p es 0,44, no significativo, el realizar linfadenectomía aumentaría el riesgo de lesión sobre los vasos, o lo que es lo mismo, el no realizarla reduciría el riesgo de padecer una lesión sobre los vasos del 70%, aunque como ya se ha mencionado, dicho valor no tiene significación estadística.

La lesión del nervio crural se produjo en 2 mujeres durante la realización de la linfadenectomía.

Las lesiones intestinales se produjeron en el intestino grueso en un caso de una mujer sometida a cirugía con linfadenectomía, y sobre el intestino delgado en 2 mujeres que se habían intervenido por cirugía convencional y en 1 caso a la que se realizó también

linfadenectomía. Las diferencias en la producción del evento de lesión intestinal no fueron estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,59.

Tabla 28. Complicaciones intraoperatorias

	HT+DA N=76	LINFA N=177	VALOR DE P	OR (IC 95%)
MORBILIDAD	25 (29,8)	57 (32,2)	0,78	0,89 (0,51-1,57)
LESIÓN VASCULAR	1 (1,3)	7 (4,1)	0,44	0,30 (0,04-2,50)
VASOS PÉLVICOS	1	6		
VENA CAVA	0	1		
LESIÓN NERVIOSA	0	2 (1,2)	0,999	-
LESIÓN INTESTINAL	2 (2,5)	2 (1,2)	0,59	0,46 (0,06-3,33)
INTESTINO GRUESO	0	1		
INTESTINO DELGADO	2	1		
INFECCIÓN	10 (12,5)	4 (2,4)	0,002	5,88 (1,78-20)
HERIDA QUIRÚRGICA	3	3		
RESPIRATORIA	0	1		
URINARIA	7	0		
HEMOPERITONEO	2 (2,6)	2 (1,1)	0,59	2,33 (0,32-16,84)
HEMATOMAS	6 (7,9)	10 (5,6)	0,625	1,35 (0,54-3,45)
VASOS PÉLVICOS	2	7		
PARED ABDOMINAL	4	3		
LINFEDEMA	0	10 (5,6)	0,03	-
LINFOCELE	0	15 (7,9)	0,003	-
TROMBOSIS	1 (1,3)	2 (1,1)	0,999	1,18(0,10-13,24)
VENOSA PROFUNDA	0	2		
PULMONAR	1	0		
LESIÓN VESICAL	2 (2,6)	2 (1,1)	0,56	2,37 (0,32-17,1)
ÍLEO PARALÍTICO	2 (2,6)	7 (4,1)	0,723	0,60 (0,12-2,94)

*Morbilidad incluye: linfedema; linfocele; lesión vascular, nerviosa, intestinal o urinaria; infección, trombosis, hematoma, hemoperitoneo, obstrucción intestinal o transfusión sanguínea.

El riesgo de padecer una infección en el grupo de HT+DA fue mayor que en el grupo de LINFA. Se produjeron un 12,5% en el primer grupo, frente al 2,4% del segundo. Las diferencias son estadísticamente significativas. La reducción del riesgo que resulta de una cirugía con LINFA resultó ser de un 83%.

Hubo un 7,9% de hematomas en el grupo de cirugía convencional, que fue superior al observado en el de linfadenectomía. No obtuvo significación estadística, con un valor p de 0,625.

Se produjeron 2 trombosis venosas profundas en el grupo de LINFA y 1 tromboembolismo pulmonar en el grupo HT+DA.

Las lesiones vesicales fueron 2 en cada grupo, un 2,6% en cirugía de HT+DA y un 1,1% en cirugía LINFA, diferencias sin relevancia estadística.

La complicación de íleo paralítico fue más frecuente en el grupo de LINFA. La reducción del riesgo de producirse un íleo paralítico realizando una cirugía de HT+DA sería de un 40%, aunque este valor no es estadísticamente significativo.

Al realizar el estudio de necesidad de transfusión sanguínea tras la intervención, el 85,5% de las pacientes sometidas a cirugía convencional y el 86,3% de las que se realizó linfadenectomía no precisaron transfusión.

Tabla 29. Complicaciones postoperatorias

	HT+DA N=76	LINFA N=177	VALOR DE P	OR (IC 95%)
TRANSFUSIÓN N (%)	11 (13,9)	22 (13,3)	0,999	0,89 (0,64-1,97)
ESTANCIA HOSPITALARIA Media (DE)	9,83 (6,14)	8,40 (6,77)	0,12	0,30 (0,40-27,5)
DIFERENCIA ENTRE HEMOGLOBINAS* Media (DE)	2,42 (1,46)	2,66 (1,6)	0,28	

*Diferencia entre Hemoglobina pre y postquirúrgica.

La media de la pérdida hemática cuantificada como la diferencia entre la hemoglobina prequirúrgica y la postquirúrgica (medido en mg/dL) fue de 2,42 (Desviación típica: 1,47) en el grupo de cirugía convencional y de 2,66 (Desviación típica: 1,60) en el grupo de linfadenectomía (Tabla 29).

6. DISCUSIÓN

Este estudio no ha mostrado beneficio de la realización de linfadenectomía en el tratamiento de las pacientes con ADCE en estadio precoz en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La morbilidad en las pacientes sometidas a linfadenectomía ha sido mayor, fundamentalmente por la aparición de linfocelos y linfedema.

6.1. MORTALIDAD Y RECIDIVA.

Los resultados obtenidos en este trabajo son concordantes con los obtenidos en el estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾, que llevó a cabo la randomización de 1408 mujeres con ADCE en estadio I prequirúrgico en dos grupos de tratamiento: histerectomía más doble anexectomía más lavado peritoneal (HT+DA) y linfadenectomía (LINFA). Dicho estudio no demostró que existiera asociación entre la realización de linfadenectomía y la supervivencia global, supervivencia relacionada con la enfermedad ni con tiempo libre de enfermedad. La media de seguimiento fue de 37 meses y hubo un 14% de muertes, aunque el 30% de las muertes no estaban relacionadas con el tumor o el tratamiento. El 70% de las muertes ocurridas en el grupo de HT+DA y en el de LINFA fueron atribuidas al adenocarcinoma de endometrio o al tratamiento recibido para este. B. Panici et al ⁽¹²¹⁾ tampoco encontraron que la linfadenectomía sistemática mejore la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad. El seguimiento de Benedetti Panici fue de 49 meses y hubo un 10,3% de muertes.

Una revisión sistemática reciente de la Cochrane ⁽¹²⁶⁾ está de acuerdo con estos resultados, y no encuentra evidencia de que la linfadenectomía mejore la supervivencia o disminuya las recidivas en las mujeres con carcinoma de endometrio en estadio I. Esta

revisión incluyó sólo dos estudios que cumplieron con el requisito de ser ensayos controlados aleatorizados que compararan la realización de linfadenectomía con no hacerla. Los estudios disponibles que apoyan una mejor supervivencia a favor de la realización de linfadenectomía son estudios no aleatorizados, por lo que no fueron incluidos en la revisión Cochrane. Si la realización de la linfadenectomía no tiene un efecto directamente terapéutico, la información de que existe una metástasis ganglionar puede orientar a un peor pronóstico por presentar un tumor más agresivo. El metaanálisis de la Cochrane, que evaluó 1851 participantes, no mostró diferencias en el riesgo de muerte ni en el riesgo de recidiva en las mujeres a las que se realizó linfadenectomía y en las que no se realizó, después de ajustar por factores pronóstico, como la edad y el grado tumoral.

En el estudio de supervivencia global de este trabajo, se produce un mayor porcentaje de muertes por cualquier causa en el grupo de HT+DA (12% versus 7,9%), aunque la diferencia no fue relevante desde el punto de vista estadístico. Esto podría explicarse por las diferencias que se encontraron en las características basales, en cuanto a que las mujeres del grupo de HT+DA eran de edad más avanzada, más obesas y presentaban mayor índice de comorbilidades.

La mayoría de las muertes registradas en ambos grupos fueron atribuidas al tumor en ambos grupos de tratamiento. Aunque las diferencias no son relevantes, el hecho de que se mueran más mujeres a causa del tumor o del tratamiento en el grupo de LINFA puede sugerir que en este grupo las pacientes son más sanas y por ello el ADCE está determinando su supervivencia, mientras que en el grupo de HT+DA existen comorbilidades que también influyen en su muerte. Además, en el grupo de LINFA hay tumores más agresivos y por ello se realiza linfadenectomía. Estos resultados son

bastante acordes con los resultados del ASTEC ⁽¹¹⁸⁾, en el que las muertes relacionadas con el tumor o tratamiento suponen el 70% del total en ambos grupos, tanto en HT+DA como LINFA. En la serie de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ el 80% de las muertes fueron causadas por el tumor.

Varios estudios retrospectivos no randomizados han expuesto un beneficio de la estadificación quirúrgica y consideran necesaria la realización de la linfadenectomía para conocer el estado ganglionar. Estudios con pacientes en estadio IIIc han demostrado el beneficio terapéutico de la linfadenectomía, con un incremento de la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes en las que se reseca los ganglios afectados. Otros autores han sugerido el efecto beneficioso de la linfadenectomía al permitir seleccionar a las pacientes que se beneficiarían realmente de la radioterapia adyuvante, ya que la estadificación ganglionar aporta menos morbilidad y se evitarían efectos secundarios adversos innecesarios producidos por la radioterapia ⁽¹²⁷⁾.

La tasa de recidivas registradas en el período de estudio en el grupo de HT+DA fue del 17,6% y del 21% en el de LINFA. Hay que destacar que hay una tasa considerablemente alta para las tasas de recidiva publicadas por Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾, que fue de 12,9% en el grupo de LINFA versus 13,2% en el de HT+DA y en la recurrencia relatada en ASTEC ⁽¹¹⁸⁾, que fue del 11% en grupo HT+DA y del 14% en LINFA. Esto puede estar determinado porque no son pacientes sucesivas, sino muestras cogidas al azar.

Respecto a las mujeres incluidas en este trabajo, se objetivaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la edad media, la existencia de obesidad y enfermedades

asociadas. Las mujeres sometidas a cirugía convencional eran más mayores y más obesas. Al agrupar las enfermedades asociadas, incluyendo hipertensión, diabetes, obesidad y/o hábito tabáquico se evidenció que el grupo de HT+DA presentaban más tasa de comorbilidades que las pacientes a las que se realizó linfadenectomía. Hay que mencionar el sesgo de selección, que es inherente a cualquier estudio retrospectivo, que no está presente en los estudios aleatorizados de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ y en el ASTEC ⁽¹¹⁸⁾, en los que los grupos son homogéneos. En el estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ las mujeres tenían una edad e IMC medio similar en los dos grupos. Al igual que en el trabajo de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ la edad y el IMC fueron datos homogéneos en ambos grupos de tratamiento y ambos algo menor que en el trabajo presentado. En el estudio de Cragun ⁽¹¹⁶⁾ las pacientes a las que no se hizo linfadenectomía tenían una media de edad algo menor que aquellas en las que se realizó algún tipo de resección ganglionar, y globalmente más jóvenes que los dos ensayos.

Estos datos muestran que las mujeres de este estudio eran globalmente más mayores y más obesas en relación a las publicaciones señaladas. Sin embargo las medias de edad e IMC publicados por el estudio ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ y Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ son muy similares a los obtenidos en el grupo de LINFA del presente estudio.

Los resultados obtenidos pueden indicar que la edad avanzada de las pacientes, la obesidad mórbida y las enfermedades concomitantes pueden haber limitado las indicaciones de realizar una linfadenectomía. Sin embargo, esto no se refleja en la mortalidad.

Las características anatomopatológicas de los tumores mostraron que la distribución de los tipos histológicos fue similar en ambos grupos, siendo mayoritario el endometrioide. Esta distribución mayoritaria de este histotipo se mantiene constante en las series de

estudios publicados: en el ASTEC ⁽¹¹⁸⁾, en el que el tipo endometriode representa el 80% en el grupo de cirugía estándar y 79% en el de linfadenectomía. En la serie del estudio de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ este tipo representaba el 93,2% del grupo de HT+DA y el 91,2% del de LINFA. Estos porcentajes fueron similares en el estudio retrospectivo publicado por Cragun ⁽¹¹⁶⁾, con una representación de la histología endometriode o mucinosa que varió del 97% en las pacientes sin linfadenectomía a 92% en las que sí se realizó. Merece señalar el alto porcentaje de tumores de células claras en ambos grupos de tratamiento de este estudio en comparación con los ensayos ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ y el de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾. Esto puede explicar la alta tasa de recidivas que existe en el presente estudio.

En este trabajo, la profundidad de la invasión del tumor presentó diferencias en ambos grupos, y la invasión profunda estuvo más representada en el grupo de linfadenectomía. Uno de los principales criterios intraoperatorios para la realización de linfadenectomía en el hospital donde han sido tratadas las pacientes, fue la profundidad de la invasión miometrial mayor del 50%, por lo que es concordante que existan más mujeres con adenocarcinomas con invasión profunda en el grupo de linfadenectomía. El grado 3 estaba más presente en el grupo de LINFA, pero de forma no significativa. Esto puede ser debido a que en algunas pacientes el grado 3 no estaba especificado preoperatoriamente y fue un dato confirmado posteriormente. En el estudio retrospectivo de Cragun ⁽¹¹⁶⁾ se registró mayor porcentaje de invasión profunda y de grado 3 en las pacientes a las que se realizó linfadenectomía. La distribución de estas características fue homogénea en ambos grupos de tratamiento en el ASTEC ⁽¹¹⁸⁾. Cabe mencionar que la invasión miometrial profunda fue del 32% en el grupo de HT+DA y

del 39,4% en el de LINFA en la publicación de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾, aunque el grado 3 sí que tuvo una distribución similar en ambos grupos.

La vía laparoscópica está ampliamente aceptada ⁽¹¹⁰⁾ como acceso quirúrgico seguro para la cirugía del cáncer de endometrio, y en el ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ el porcentaje de laparotomía y laparoscopia fueron similares en ambos grupos. La laparoscopia empezó a ser utilizada para la cirugía del ADCE en el Hospital Clínico San Carlos en el año 2005, por lo que aunque la representación de este acceso es similar en ambos grupos, la mayoría de casos tratados con este acceso quirúrgico son los más recientes. Un estudio comparativo ⁽¹¹¹⁾ de la vía laparoscópica versus laparotómica para la estadificación del ADCE llevado a cabo por el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) concluyó que la laparoscopia era un acceso factible y seguro en términos de seguridad a corto plazo con menor estancia hospitalaria y menor tasa de complicaciones. Se sugiere que la laparoscopia puede incluso estar más recomendada para pacientes muy obesas, con úteros grandes y aquellas que tienen enfermedad metastásica. Se documentó un porcentaje similar de ganglios pélvicos en las pacientes de ambos grupos, y el número de ganglios paraaórticos resecados fue menor en las pacientes con cirugía laparoscópica. La vía robótica parece que disminuye el tiempo operatorio, la cantidad de sangrado y la media de días de estancia hospitalaria, en relación con la cirugía laparoscópica convencional, aunque la tasa de complicaciones totales parece que no se modifica ⁽¹²⁸⁾.

En este estudio, de las 177 mujeres a las que se realizó linfadenectomía pélvica, esta fue positiva en 19, un 10,5%. La incidencia de metástasis de los ganglios pélvicos en pacientes con ADCE confinado al útero varía desde un 5% al 18%. Según el estudio llevado a cabo por el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) ⁽¹²⁵⁾ la incidencia de

metástasis ganglionares pélvicas se sitúa en un 9%, y el de las paraaórticas en un 3%. Cragun ⁽¹¹⁶⁾ sitúa su afectación ganglionar pélvica en un 5% y la paraaórtica en 3%. El porcentaje de afectación ganglionar pélvica en ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ fue del 9%. En la publicación de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ la afectación ganglionar pélvica en el grupo de LINFA fue del 13,3% y del 3,2% en el grupo de HT+DA. Esta alta tasa de afectación ganglionar en el grupo de LINFA parece ser consecuencia directa de la amplia exéresis ganglionar que se llevó a cabo en este grupo, con una media de 26 ganglios. En nuestro estudio, la media de ganglios pélvicos resecados es similar a la media de ganglios resecados en el grupo de linfadenectomía en el estudio de Cragun ⁽¹¹⁶⁾. Además, se realizó linfadenectomía paraaórtica en 30 mujeres, a las que también se había realizado exéresis de los ganglios pélvicos, y esta resultó positiva en 4 mujeres, en las que también fueron positivos los ganglios pélvicos resecados. Hay que señalar que las metástasis ganglionares paraaórticas, en 3 casos fueron encontradas en tumores de células claras. El otro fue un endometrioide con más de 50% de invasión y grado 3, pero se necesitaría un número más alto de linfadenectomías paraaórticas para poder observar el índice real del compromiso ganglionar paraaórtico y en qué perfil de tumores estaría realmente indicado realizarla según los datos obtenidos en nuestra población. El alto porcentaje de afectación de ganglios aórticos habla a favor de su realización en población seleccionada, que ya partía a priori de un riesgo aumentado de metástasis. El 10,1% de los ganglios paraaórticos estaban afectados en la serie de Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾, y el 71% además tenían afectación de ganglios pélvicos.

Mariani ⁽¹²⁹⁾ sugirió el potencial efecto beneficioso de la linfadenectomía paraaórtica en pacientes con alto riesgo de recidiva y observó aumento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad cuando se realizaba la linfadenectomía paraaórtica. Estudió 137 pacientes con alto riesgo de tener metástasis paraaórticas

(invasión miometrial mayor al 50%, ganglios pélvicos palpables o anejos afectados) y 51 pacientes con ganglios pélvicos o paraaórticos positivos, excluyendo en ambos casos el estadio IV. La supervivencia global y libre de enfermedad de las 137 pacientes a las que se realizó linfadenectomía paraaórtica fue de 85% y del 77% respectivamente. Estos porcentajes disminuyeron en aquellas a las que no se había realizado al 71% y 62%. En el grupo de pacientes con ganglios positivos, la supervivencia global fue de 77% cuando se había realizado linfadenectomía paraaórtica, comparado con 42% en aquellas en las que no se había hecho. La supervivencia libre de enfermedad también descendió del 76% al 36% respectivamente. Las recurrencias se detectaron en el 37% de las pacientes en las que no se había realizado linfadenectomía paraaórtica.

Los ganglios paraaórticos positivos y la invasión del espacio linfovascular se han sugerido como factores pronósticos independientes en pacientes con estadio IIIc. Esto se concluyó en el trabajo llevado a cabo por Watari et al ⁽¹³⁰⁾. Se estudia la influencia de diferentes variables en la muerte y recidiva de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio sometidas a cirugía con o sin linfadenectomía y eventual posterior quimioterapia. Otros estudios ⁽¹³¹⁾ ⁽¹³²⁾ han estudiado la asociación independiente de la invasión del espacio linfovascular con la presencia de metástasis ganglionar.

La radioterapia fue aplicada en mayor porcentaje a pacientes del grupo de linfadenectomía, en cualquiera de sus modalidades. La indicación para recibir radioterapia en las pacientes fue a priori la establecida por los resultados publicados en el GOG-99 ⁽¹²⁵⁾: invasión del tercio externo del miometrio, grado 2 ó 3 de diferenciación o invasión vasculo-linfática.

No se objetivaron diferencias en el estudio de supervivencia global en las pacientes que no recibieron radioterapia en ambos grupos, probablemente porque corresponden a las

mujeres de menor riesgo después de haber realizado la linfadenectomía. La supervivencia de las pacientes que recibieron radioterapia fue mejor en las pacientes en las que también se había hecho linfadenectomía, aunque esta tendencia no ofreció diferencias estadísticamente significativas, por lo que en base a los resultados de este estudio no se puede afirmar que la radioterapia mejore la supervivencia global en las pacientes con ADCE y estadio I.

El tratamiento radioterápico en las pacientes por grupo de tratamiento no se derivó en una mejora de las recidivas en el grupo de linfadenectomía. Esto puede ser debido a que las pacientes a las que se les practicó resección de los ganglios tenían a priori mayor probabilidad de recidiva. El número de recidivas fue mayor en el grupo que recibió radioterapia, y esto se pueda explicar debido a que las pacientes con peor pronóstico fueron a las que se les propuso recibir radioterapia.

En el ASTEC-EN.5 ⁽¹¹⁹⁾ no se pudo demostrar el efecto beneficioso de la radioterapia en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con estadio I y riesgo alto o intermedio. Se objetivó una pequeña reducción de la recidiva aislada a nivel local, aunque en este análisis por tanto sólo se incluyó a las pacientes con recidiva local únicamente, por lo que el 65% de las pacientes no fueron incluidas. Además la recidiva local aislada es también baja en pacientes sin radioterapia, por lo que en el ASTEC-EN.5 se concluye que la radioterapia no es buen tratamiento para el control local de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico.

Al separar las pacientes que reciben radioterapia de las que no la reciben, se objetiva una mejor supervivencia de las mujeres a las que se realizó linfadenectomía tanto el grupo que recibe radioterapia como en el que no la recibe, pero sin relevancia estadística.

Uno de los puntos controvertidos ha sido si la realización de una linfadenectomía adecuada o no podía modificar la supervivencia de las pacientes. En el presente trabajo no se han objetivado diferencias en la supervivencia global en función del número de ganglios resecaos. En el estudio de recidivas tampoco existen diferencias en función de la adecuación de la linfadenectomía. Parece que en el grupo de linfadenectomía adecuada las recidivas son más precoces que en el que no adecuada, quizá porque la extensión de la linfadenectomía intentó realizarse siempre en los casos que se suponía que partían de más riesgo para una recidiva.

En el estudio publicado por Cragun ⁽¹¹⁶⁾ se realizó un estudio multivariante para determinar el impacto del número de ganglios resecaos en la linfadenectomía. Se objetivó una supervivencia global y un tiempo libre de enfermedad superior en las pacientes catalogadas como alto riesgo (histología no endometriode, invasión de más del 50% del miometrio o grado 3) en las que se resecaos más de 11 ganglios pélvicos. Se sacaron del análisis a las pacientes en las que se identificaron metástasis ganglionares en el estudio anatomopatológico definitivo, para evitar que el efecto terapéutico de la linfadenectomía se debiera a un tratamiento adyuvante posterior. Tampoco se incluyeron las pacientes en las que se constató ganglios aumentados de tamaño u otro signo de evidencia de enfermedad extrauterina durante la cirugía.

Varios autores han estudiado el grado 3 como factor pronóstico adverso ^{(133) (134) (135)} en la supervivencia global y en el riesgo de recaídas en el adenocarcinoma de endometrio. Algunos autores exponen que la supervivencia de estas pacientes se asemeja a los histotipos de células claras y serosopapilar con peor pronóstico ya establecido. La importancia del grado 3 en este estudio quedó reflejada en el estudio multivariante. El grado 3 mostró asociación independiente con la supervivencia global y supervivencia

libre de enfermedad en las pacientes de la serie estudiada. En el estudio multivariante también se mostraron como factores asociados a la muerte el estadio avanzado y al riesgo de recaídas también la obesidad obtuvo significación estadística. Esto puede estar fuertemente asociado a que las mujeres obesas generalmente presentan otras comorbilidades que frecuentemente incrementan el riesgo anestésico por lo que suelen ser en menor medida candidatas a cirugías más agresivas que asocien linfadenectomía, asociado a que su patología concomitante puede también limitar su supervivencia por otras causas.

Uno de los factores asociados a pronóstico adverso que más se describe en la literatura es la invasión del espacio linfovascular. Cuando existe invasión del espacio linfovascular aumenta el riesgo de recidiva, y esta probabilidad aumenta si además existen ganglios positivos. Algunos autores señalan que en presencia de invasión del espacio linfovascular y metástasis ganglionares, las demás características tumorales como tipo histológico, invasión miometrial y grado tumoral tienen menos impacto en la recurrencia de la enfermedad ^{(130) (136)}. El valor pronóstico independiente de la invasión del espacio linfovascular para la predicción de recidivas está relatada en diversos estudios retrospectivos ^{(137) (138)}. En nuestro estudio no se objetivó que la invasión miometrial profunda y la histología no endometriode sean factores independientes de recurrencia de la enfermedad ni de supervivencia global.

Los factores asociados a la presencia de metástasis ganglionar que han resultado en este estudio han sido la existencia de histología no endometriode, invasión miometrial profunda y grado 3, tanto en asociación como por separado. El valor del CA125 también mostró asociación con la afectación ganglionar, así como el número de

ganglios pélvicos resecaados. El hecho de que el número de ganglios resecaados tengan asociación con la presencia de afectación ganglionar muy probablemente esté en relación con que la realización de una linfadenectomía extensa se hiciera más en mujeres con factores preoperatorios adversos y con más riesgo de presentar metástasis ganglionares. La histología no endometriode está extensamente relatada en la literatura como factor pronóstico adverso para presentar afectación ganglionar, tanto pélvica como paraaórtica ⁽¹³⁹⁾.

6.2. MORBILIDAD.

Este estudio sugiere que en las pacientes que se realiza linfadenectomía presentan una mayor morbilidad relacionada con la cirugía, en particular: el linfedema y el linfocele.

La tasa de eventos intraoperatorios y/o postoperatorios fue baja. La complicación más representada fue la presencia de linfedema en un 5,6% y el linfocele en un 7,9% de las pacientes del grupo LINFA. Esta tasa de ambas comorbilidades está recogiendo los casos leves y los más graves. A diferencia del ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ en el que existió un 1% de linfocele en el grupo de cirugía con linfadenectomía y 0,3% en el grupo de cirugía sin ella, pero especifican la posibilidad de ser un dato que no incluye los casos más leves porque no fueron comunicados por el clínico que valoró a la paciente. En el estudio de Cragun ⁽¹¹⁶⁾ se relata el 2,4% de linfoceles que requirieron drenaje y la presencia de linfedema no fue recogido. En otros estudios enfocados a evaluar la morbilidad de la linfadenectomía presentan tasas de linfocele y el linfedema de miembros inferiores entre el 1.9-3% y el 2.9- 4.6% respectivamente ^{(140) (141) (142)}.

Serie publicadas que describan otras complicaciones derivadas de la linfadenectomía son escasas y algunos estudios encontrados en la literatura son de bajo nivel de

evidencia. Otros autores han relacionado las complicaciones de la linfadenectomía en función del número de ganglios extirpados. Franchi et al ⁽¹⁴³⁾ estudió las complicaciones postoperatorias tempranas, como la trombosis venosa profunda, linfoceles, síndrome febril, infecciones, dehiscencia de la herida quirúrgica, necesidad de una segunda laparotomía y muerte, comparando la realización de linfadenectomía e hysterectomía más doble anexectomía. Este trabajo no muestra diferencias en las complicaciones señaladas en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la realización de una linfadenectomía con más de 14 ganglios extirpados sí que se asoció a la aparición de complicaciones postoperatorias. Estudios más recientes, han relacionado el tiempo quirúrgico y la realización de linfadenectomía paraaórtica, predictores de riesgo de padecer al menos una complicación quirúrgica temprana ⁽¹⁴⁴⁾.

Aunque hay poca bibliografía disponible para documentar las complicaciones inherentes a la realización de la linfadenectomía, se estima que la aparición de linfedema, linfoceles, lesiones directas de los grandes vasos y de los nervios pélvicos son complicaciones directas de la misma linfadenectomía.

En el presente trabajo la lesión vascular mostró diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, acorde con la realización de linfadenectomía hubo 7 eventos de lesión de vasos en este grupo, frente a 2 en el grupo de HT+DA. De las 7 lesiones vasculares del grupo de LINFA, 6 fueron sobre los vasos pélvicos, por lo que, aunque la incidencia es baja, la lesión sobre los vasos pélvicos es una complicación fundamentalmente ligada a la realización de linfadenectomía.

La presencia de una complicación infecciosa fue más frecuente en el grupo de HT+DA, de forma relevante, ya que hubo 7 infecciones del tracto urinario en este grupo. Esto puede deberse a que las mujeres de este grupo podían presentar de base algunas características predisponentes para una mayor tasa de eventos infecciosos, como pueden

ser la edad más avanzada y la diabetes. La infección de herida quirúrgica no presentó diferencias en ambos grupos. Ninguna de estas complicaciones infecciosas requirió el traslado a una unidad de cuidados intensivos.

El íleo paralítico se produjo en 7 mujeres del grupo de LINFA y en 2 del HT+DA, pero las diferencias observadas no tuvieron significación estadística. Esto habla a favor de que la cirugía abdominal produce con más frecuencia este estado de obstrucción abdominal, y que la no realización de linfadenectomía no protege de esta complicación. La cirugía laparoscópica parece que tiene menos incidencia de íleo paralítico, y en nuestra serie, sólo una mujer con abordaje laparoscópico tuvo en el postoperatorio un íleo.

Se realizó una valoración agrupada de la morbilidad incluyendo cualquiera de los eventos producidos: linfocele, linfedema, lesión vascular, intestinal o urinaria, infección, trombosis hematoma, obstrucción intestinal o transfusión sanguínea. La presencia de al menos una de estas características se produjo en el 29,8% de las mujeres del grupo de HT+DA y en el 32,2% del grupo LINFA. Esto puede ser explicado porque el mayor porcentaje de complicaciones de forma individual fueron el linfocele y el linfedema, que fueron eventos que sólo estuvieron presentes en el grupo de LINFA. Si se excluyen la existencia de linfocele y linfedema, que producen un aumento importante en la morbilidad de nuestra serie, se observa que el resto de complicaciones son más frecuentes en el grupo de HT+DA, aunque algunas no de forma significativa, lo que puede sugerir la tendencia del cirujano a realizar la linfadenectomía en mujeres más sanas y por qué las mujeres del grupo sin linfadenectomía tienen una menor supervivencia. Hay que mencionar que las infecciones, especialmente la urinaria y los hematomas de pared se producen con más frecuencia en el grupo de HT+DA, en el que las mujeres son globalmente más mayores y tienen más incidencia de hipertensión,

diabetes y obesidad. Estos factores pueden estar determinando la tendencia de presentar este tipo de complicaciones postoperatorias con mayor frecuencia en el grupo sin linfadenectomía. En el ASTEC ⁽¹¹⁸⁾ se informó de 2,7% de morbilidad quirúrgica directa y 0,5% de morbilidad sistémica relacionada con la cirugía. Pierluigi B. Panici ⁽¹²¹⁾ informó de 2,5% de morbilidad quirúrgica directa y 1,6% de morbilidad sistémica relacionada con la cirugía.

No se encontraron diferencias en ambos grupos de tratamiento en base a la pérdida hemática secundaria a la intervención ni en la tasa de transfusión sanguínea. La linfadenectomía se asocia de forma global a mayor incidencia de complicaciones perioperatorias, como la mayor pérdida sanguínea y la mayor tasa de trasfusiones, aunque en las pacientes de este estudio, estos dos indicadores de morbilidad no se confirman en el grupo de linfadenectomía.

La media de días de estancia hospitalaria tampoco fue un dato que diferenciara a los grupos. Sí hay que señalar que la media es considerablemente alta, casi 10 días para las pacientes del grupo de HT+DA y 8,5 para el grupo de LINFA. Esto resalta con la media de días de ingreso hospitalario a lo que estamos habituados en la actualidad, y puede deberse a la dispersión que presentan los datos en función del año en el que se realizó la cirugía. En el estudio retrospectivo de Larson ⁽¹⁴⁵⁾ se comparó la realización de cirugía con o sin linfadenectomía en 77 mujeres. El tiempo quirúrgico fue mayor en el grupo de pacientes a las que se realizó una linfadenectomía (129 minutos versus 87) y la pérdida hemática también fue mayor en el grupo de linfadenectomía (391 mL versus 272). La estancia hospitalaria fue menor en el grupo en el que sólo se realizó histerectomía más doble anexectomía. La linfadenectomía no se asoció a un incremento en la incidencia de síndrome febril, transfusiones, complicaciones postoperatorias y mortalidad.

En los últimos años se está imponiendo la laparoscopia y el abordaje asistido por robot como un método eficaz y seguro para el tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio, incluida la linfadenectomía. Las complicaciones intraoperatorias parecen ser similares en la cirugía laparoscópica convencional y la asistida por robot según las publicaciones recientes ⁽¹⁴⁶⁾ ⁽¹⁴⁷⁾. La media de días de ingreso hospitalario fue considerablemente menor en las pacientes con un abordaje laparoscópico, aunque en este trabajo, la mayor proporción de mujeres fueron intervenidas por vía abierta abdominal.

En este trabajo sólo existe un 15% de abordaje laparoscópico (con o sin robot) debido a la inclusión de pacientes antes de que se estandarizara el tratamiento quirúrgico laparoscópico del adenocarcinoma endometrial. En la actualidad este abordaje no se considera limitante para la realización de una linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica, y se logra una resección adecuada ganglionar en manos de un cirujano experto ⁽¹⁴⁸⁾ ⁽¹⁴⁹⁾.

En conclusión, según los datos de este estudio, no se encuentra beneficio en la realización de linfadenectomía en las pacientes con adenocarcinoma endometrial confinado al útero, en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Por ello, este estudio se suma a los precedentes sugiriendo la no realización de linfadenectomía sistemática en los carcinomas de endometrio, ya que, además de su poca aportación a la supervivencia, aumenta la morbilidad de las mujeres de forma innecesaria.

Los factores predictivos de muerte y recaída más importantes son el grado 3 y el estadio avanzado. Los histotipos de células claras y seroso-papilar probablemente no han resultado significativos debido a la baja representación en la serie estudiada.

La morbilidad en las pacientes sometidas a cirugía con linfadenectomía se ha confirmado como significativamente mayor. Esta morbilidad está fundamentalmente asociada a la presencia de linfoceles y linfedemas. Parámetros como la pérdida hemática, la lesión nerviosa o vascular durante la cirugía y las infecciones no mostraron diferencias relevantes, aunque hay que tener presente la tendencia a someter a las pacientes más sanas a cirugías más extensas y más agresivas.

7. CONCLUSIONES

1. La realización de linfadenectomía en las pacientes con ADCE no tiene un impacto significativo en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de enfermedad.
2. El uso de radioterapia adyuvante no tiene impacto en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad en las mujeres con ADCE.
3. Los factores independientes predictivos tanto de muerte como de recidiva tumoral fueron el estadio avanzado III-IV y el grado 3 de diferenciación histológica.
4. Los factores que han resultado predictivos de afectación linfoganglionar fueron el tipo histológico no endometriode, el grado 3 de diferenciación, la invasión miometrial profunda, el valor sérico positivo del antígeno CA 125 y la resección ganglionar igual o mayor a 18 ganglios.
5. Las pacientes potencialmente beneficiarias de una linfadenectomía serían aquellas que tuvieran una histología no endometriode, un tumor pobremente diferenciado, con una invasión miometrial profunda y que presentaran positividad del CA 125.
6. Para asegurar el hallazgo de un ganglio positivo, se debería hacer una linfadenectomía con extracción de 18 ganglios o más.
7. La linfadenectomía no implica aumento de morbilidad global en las pacientes con adenocarcinoma de endometrio. La aparición de linfocele, linfedema y lesión vascular aparecen claramente asociados a la realización de la linfadenectomía.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre el cáncer. Disponible en: URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/es/index.html>
- (2) González-Merlo J, González Bosquet J, González-Bosquet E. Ginecología Oncológica, 2ª edición. Barcelona: Masson 2000. P. 509-43.
- (3) Boyle P, Ferlay. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481–488, 2005.
- (4) Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR . Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment *World Journal Oncology* 2004, 2:24.
- (5) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *CA Cancer Clinic J Clin.* 2004 Jan-Feb; 54 (1): 8-29.
- (6) Scucces M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70 (1):37-41.
- (7) Bokhman M.D. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb; 15 (1): 10-7.
- (8) Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2010 Jul 15;127(2):442-51
- (9) Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A et al. Risk of Endometrial Cancer Following Estrogen Replacement With and Without Progestins. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 13, July 7, 1999
- (10) Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed, Kurman, RJ (Ed), New York: Springer-Verlag, 1994. p. 441

- (11) Lesiones precursoras del carcinoma endometrial. Fernández Parra J, Bernet E, Cano R. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 1999; 26 (2).
- (12) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5
- (13) García Ayala, E, Cárdenas Mastracusa, L, Sandoval Martínez D, Mayorga Anaya H. Hiperplasia endometrial: análisis de series de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [online]. 2010, vol.75, n.3, pp. 146-152. ISSN 0717-7526.
- (14) Burke, TW. Tortolero-Luna, G. Malpica, A. et al. Endometrial Hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:411-5.
- (15) Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. Fat accumulation in adipose tissues as a risk factor for the development of endometrial cancer. *Oncol Rep.* 2011 Jul;26(1):65-71 Published online on: Wednesday, April 13, 2011.
- (16) Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Robert Bowser R, Chivukula M, Edwards RP et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010 November; 21(11): 1851–1856.
- (17) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1625-1638.
- (18) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12):1531-1543.
- (19) Carreras R, Mancebo G. Obesity and endometrial cancer. *Med Clin (Barc).* 2007 Feb 10;128(5):176-7.

- (20) Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*. 2008 Oct;29 Suppl B:169-77.
- (21) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Feb;164(2):522-7.
- (22) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F. Long-term impact of reproductive factors on cancer risk. *Int J Cancer*. 1993 Jan 21;53(2):215-9.
- (23) Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, Benjamin E, Mould T, Atiomo W et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod*. 2006 Apr;21(4):924-9. Epub 2005 Dec 16.
- (24) Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):522-5.
- (25) Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Nov;167(5):1317-25.
- (26) Van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, Kruitwagen RF, Dijkhuizen FP, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct;17(5):1118-23.
- (27) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Dec;11(12):1531-43.
- (28) Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003 May 10;104(6):669-76.

- (29) Ashizawa N, Yahata T, Quan J, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K. Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct;119(1):65-9. Epub 2010 Aug 2.
- (30) Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *International Menopause Society Expert Workshop. Climacteric*. 2001 Sep;4(3):181-93.
- (31) Ziel HK, Finkle WD Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1975 Dec 4;293(23):1167-70.
- (32) Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.
- (33) Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet*. 1997 Feb 15;349(9050):458-61.
- (34) Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E . Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1375-81.
- (35) Williams-Brown MY, Salih SM, Xu X, Veenstra TD, Saeed M, Theiler SK et al. The effect of tamoxifen and raloxifene on estrogen metabolism and endometrial cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 May 10.
- (36) Helen J. Stewart, Robin J. Prescott, A. Patrick M. Forrest. Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial: a Randomized Study Updated to 15 Years. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Mar 21;93(6):456-62.

- (37) Mouritis MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zell AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-66.
- (38) Swerdlow AJ, Jones ME; British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 2;97(5):375-84.
- (39) Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant breast and bowel (NASBP) Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86; 527-537.
- (40) Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, Van Leeuwen FE, and ALERT group. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000;356:881-7.
- (41) Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1810-2 Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma.
- (41) Doll A, Abal M, Rigau M, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer- new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(3-5):221-229.
- (42) Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control.* 2009 Jan;16(1):8-13.
- (43) Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Morioka M, Hayashi M et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:984013.
- (44) Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch.* 2004 Mar;444(3):213-23.

- (45) Llobet, Pallares J, Yeramian A, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *Clin Pathol* 2009 62: 777-785.
- (46) Kurose K, Zhou XP, Araki T, et al. Frequent loss of PTEN expression is linked to elevated phosphorylated Akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinomas. *Am J Pathol*. 2001;158(6):2097-2106.
- (47) Yuan TL , Cantley CL. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*. 2008; 27 (41): 5497–5510.
- (48) Urick ME, Rudd ML, Godwin AK, Sgroi D, Merino M, Bell DW
PIK3R1 (p85{alpha}) Is Somaticly Mutated at High Frequency in Primary Endometrial Cancer. *Cancer Res*. 2011 Jun 15;71(12):4061-7. .
- (49) Oda K, Okada J, Timmerman L, Rodriguez-Viciana P, Stokoe D, Shoji K et al. PIK3CA cooperates with other phosphatidylinositol 3'-kinase pathway mutations to effect oncogenic transformation. *Cancer Res*. 2008 Oct 1;68(19):8127-36.
- (50) Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res*. 2005 Dec 1;65(23):10669-73.
- (51) Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jan;1784(1):150-8.
- (52) Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barrett JC et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res*. 1998 Jun 15;58(12):2500-3.

- (53) Lynch HT, Lynch J. Genetics, natural history, surveillance, management, and gene mapping in the Lynch syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 1995 Mar;43(3):151-8.
- (54) Lynch, HT. Smyrk, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An updated review. *Cancer* 1996; 78:1149-67
- (55) Kuismanen SA, Moisio AL, Schweizer P, Truninger K, Salovaara R, Arola J et al. Endometrial and colorectal tumors from patients with hereditary nonpolyposis colon cancer display different patterns of microsatellite instability. *Am J Pathol*. 2002 Jun;160(6):1953-8
- (56) Burks RT, Kessis ThD, Cho KR, Hedrick L: Microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Oncogene* 1994; 9:1163-1166
- (57) Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer*. 2000;89(8): 1758-1764.
- (58) Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Muñoz J, Argüelles R, Machin P, Prat J. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2001 Jun;32(6):569-77.
- (59) Pavicic W, Perkiö E, Kaur S, Peltomäki P. Altered Methylation at MicroRNA-Associated CpG Islands in Hereditary and Sporadic Carcinomas: MS-MLPA-Based Approach. *Mol Med*. 2011 Feb 9. doi: 10.2119/molmed.2010.00239.
- (60) Berginc G, Bracko M, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Screening for germline mutations of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes in Slovenian colorectal cancer patients: implications for a population specific detection strategy of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2009;8(4):421-9.
- (61) Vasen HF, Hendriks Y, de Jong AE, van Puijenbroek M, Tops C, Bröcker-Vriends AH et al. Identification of HNPCC by molecular analysis of colorectal and endometrial tumors. *Dis Markers*. 2004;20(4-5):207-13.

- (62) Pamela T. Soliman, MD, MPH, y Karen Lu, MD. Cáncer de endometrio asociado con defecto en la reparación del ADN mal apareado. *Obstet Gynecol Clin N Am* 34 (2007) 701 – 715
- (63) Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003 Nov;27(11):1393-406.
- (64) Zhou XP, Loukola A, Salovaara R, Nystrom-Lahti M, Peltomäki P, de la Chapelle A, et al. PTEN mutational spectra, expression levels, and subcellular localization in microsatellite stable and unstable colorectal cancers. *Am J Pathol*. 2002 Aug;161(2):439-47.
- (65) Lax S, Kendall B, Tashiro H, et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*. 2000;88(4):814-824.
- (66) Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, et al. Beta-catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2001;84(2):209-217.
- (67) Doll A, Abal M, Rigau M, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer- new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;108(3-5):221-229.
- (68) Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sánchez C, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene*. 2002;21(52): 7981-7990.
- (69) Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1997;81:228-32.
- (70) Chon HS, Hu W, Kavanagh JJ. Targeted therapies in gynecologic cancers. *Curr Cancer Drug Targets*. 2006;6(4):333-363

- (71) Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, Wang X, Luthra R, Hong DS et al. Mol Cancer PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. *Ther*. 2011 Mar;10(3):558-65.
- (72) Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis and treatment. *Semin Oncol* 1997;24:140-150.
- (73) Doubilet PM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):424-7.
- (74) Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am*. 2003 Jul;41(4):769-80.
- (75) Morales F.J., Dualde D., Marinaro A. Valor de la ecografía vaginal en el diagnóstico de la metrorragia postmenopáusica. *Radiología*. 1998. 40-4: 255-36.
- (76) Martínez-Ten P, Montalvo J, García Santos J, Barrón EM, Monte JC, Cristóbal I et al. Ecografía y doppler color transvaginal en adenocarcinoma de endometrio. *Prog Obstet Ginecol* 1998;41:221-237.
- (77) Karlson B., Granberg S., Hellberg P., Wikland M. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with menopausal bleeding. *J. Ultrasound Med*. 1994. 13:757-762.
- (78) Szánthó A, Szabó I, Csapó ZS, Balega J, Demeter A, Papp Z. Assessment of myometrial and cervical invasion of endometrial cancer by transvaginal sonography. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(3):209-12.
- (79) Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK: Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002, 109:313-321.

- (80) Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol.* 2004 Jul 21;2:24.
- (81) O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 May;178(5):956-61.
- (82) Guruwadayarhalli B, Jones SE, Srinivasan V. Hysteroscopy in the diagnosis of postmenopausal bleeding. *Menopause Int.* 2007 Sep;13(3):132-4.
- (83) Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Witliff JL. Practice guidelines and recommendations for the use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds *Tumor: markers physiology, pathology, technology and clinical applications.* Chicago:AACC Press, 2002:33-63
- (84) Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1865-78.
- (85) European Group on Tumor Markers. Tumour markers in gynaecological cancers--EGTM recommendations. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19(4A):2807-10.
- (86) Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas.* 2010 Sep;67(1):46-53.
- (87) Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2004 Jan;58(1):24-38.

- (88) Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers*. 1998 Oct-Dec;13(4):179-87.
- (89) Tsao KC, Hong JH, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu JT. Elevation of CA 19-9 and chromogranin A, in addition to CA 125, are detectable in benign tumors in leiomyomas and endometriosis. *J Clin Lab Anal*. 2007;21(3):193-6.
- (90) Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2005 Aug;50(8):585-90.
- (91) Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G. CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1195-7.
- (92) Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1501-5
- (93) Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Mar;38(1):45-68, vii.
- (94) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):711-8.
- (95) Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004 Jun;35(6):649-62.
- (96) Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2002 May;9(3):145-84.
- (97) Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic

significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996 Sep;88(3):394-8.

(98) Mannelqvist M, Stefansson IM, Bredholt G, Hellem Bø T, Oyan AM, Jonassen I et al. Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer. *Am J Pathol.* 2011 Feb;178(2):861-71.

(99) Kiyoshi Ito, Keiko Watanabe, Suhail Nasim, Hironobu Sasano, Shinji Sato, Akira Yajima, et al. Prognostic Significance of p53 Overexpression in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res.* 54, 4667-4670, September 1, 1994.

(100) Coronado PJ, Vidart JA, Lopez-Asenjo JA, Fasero M, Furió-Bacete V, Magrina J et al. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Sep;98(1):103-8.

(101) Santin AD, Bellone S, Gokden M, Palmieri M, Dunn D, Agha J et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res.* 2002 May;8(5):1271-9.

(102) Slomovitz BM, Broaddus RR, Burke TW, Sneige N, Soliman PT, Wu W et al. Her-2/neu overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3126-32.

(103) Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2001 Nov-Dec;21(6B):4383-8.

(104) Markova I, Duskova M, Lubusky M, Kudela M, Zapletalová J, Procházka M et al. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 May;20(4):576-82.

- (105) Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1382-90.
- (106) Benedet JL, Bender H, Jones H, III, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug; 70(2):209-62.
- (107) Van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of surgical stage III and IV endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):431-46.
- (108) Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol*. 2004 Jun;93(3):653-8.
- (109) Bandera CA, Magrina JF. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Feb;21(1):25-30.
- (110) Magrina JF. Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Aug;17(4):343-6.
- (111) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5331-6.

- (112) Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005 Mar-Apr;12(2):130-6.
- (113) Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol*. 1996 Aug;88(2):280-2.
- (114) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60(8 Suppl):2035-2041.
- (115) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan;56(1):29-33.
- (116) 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 Jun 1;23(16):3668-75.
- (117) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
- (118) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
- (119) ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial

cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):137-46.

(120) Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116 (3):293-4.

(121) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

(122) Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70 (2): 209-62.

(123) Sharma C, Deutsch I, Lewin SN, Burke WM, Qiao Y, Sun X et al. Lymphadenectomy influences the utilization of adjuvant radiation treatment for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):562.e1-9.

(124) Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355 (9213): 1404-1411.

(125) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3):744-751.

- (126) May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1).
- (127) Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I, Makedos G. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 91-6.
- (128) Coronado PJ, Herraiz MA, Macedo J. Cirugía robótica versus laparoscopia convencional en el adenocarcinoma de endometrio. - *Seclaendosurgery.com* (en línea) 2011, nº137. Disponible en Internet: [ISSN: 1698-4412](http://ISSN:1698-4412).
- (129) Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):348-56.
- (130) Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymphovascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):651-7.
- (131) 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 Jan;124(1):31-5.
- (132) Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, Ten Hoor KA et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):799-804.
- (133) Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124(1):15-20.

- (134) Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):593-6.
- (135) Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):642-6.
- (136) Narayan K, Khaw P, Bernshaw D, Mileskin 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 Feb;22(2):260-6.
- (137) Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):799-804.
- (138) Gemer O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, 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 Jun;33(5):644-7.
- (139) Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Oct;158(2):274-9.
- (140) Moore DH, Fowler W, Walton L, Droegemueller W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynaecol* 1989; 74: 180-4.
- (141) Nunns D, Williamson K, Swaney L, Davy M. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10: 233-238.

- (142) Babilonti L, Pietro G, Fianza A, Beretta P, Franchi M. Complications of pelvic lymphadenectomy in patients with endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Onc* 1989; 10:131-3.
- (143) Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2001 Dec;78(4):232-7;discussion 237-40.
- (144) Kodama J, Seki N, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Risk factors for early and late postoperative complications of patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Feb 1;124(2):222-6.
- (145) Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol*. 1992 Jun;79(6):998-1001.
- (146) Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH et al. Comparative Effectiveness of Robotic Versus Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 30.
- (147) Sarlos D, Kots LA. Robotic versus laparoscopic hysterectomy: a review of recent comparative studies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug;23(4):283-8.(143) Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, Suttle AW, Hunt S. *Gynecol Oncol*.
- (148) Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. 2008 Dec;111(3):407-11.
- (149) Cho JE, Shamshirsaz AH, Nezhat C, Nezhat C, Nezhat F. New technologies for reproductive medicine: laparoscopy, endoscopy, robotic surgery and gynecology. A review of the literature. *Minerva Ginecol*. 2010 Apr;62(2):137-67.

