



**TRATAMIENTO
LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO
DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Josefa Marcos Sanmartín

2014



Universidad Miguel Hernández

Facultad de Medicina

*Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia
y Ginecología*

TRATAMIENTO

LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Autora: Josefa Marcos Sanmartín

Director: José Antonio López Fernández

2014



Ildefonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que D^a JOSEFA MARCOS SANMARTÍN ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “**Tratamiento laparoscópico vs. laparotómico del cáncer de endometrio**”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctora.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant, a dos de diciembre de dos mil catorce.

Fdo: Ildefonso Hernández Aguado

Director del Departamento



DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, HISTORIA DE LA CIENCIA Y GINECOLOGIA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Tel.: 96 591 95 06 – Fax: 96 591 95 51

c.electrónico: salud.pub1@umh.es

Web: <http://www.dsp.umh.es>



José Antonio López Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Salud Pública, Historia de la ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que D^a JOSEFA MARCOS SANMARTÍN ha realizado bajo mi supervisión su memoria de tesis doctoral titulada **“Tratamiento laparoscópico vs. laparotómico del cáncer de endometrio”**, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctora.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant, a dos de diciembre de dos mil catorce.

Fdo: José Antonio López Fernández

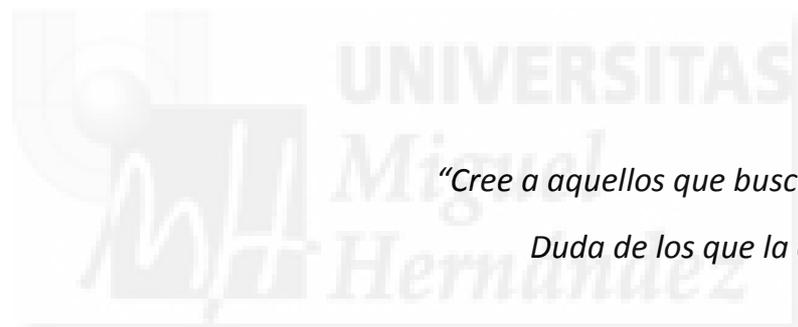
Director de tesis



***A mis abuelos
Mariano y Encarna.***

AGRADECIMIENTOS

- A José Antonio, mi “tutor”, mi director, mi ejemplo a seguir. Gracias por todo.
- Al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Alicante, y a Juan Carlos, por haberme inculcado tantos valores profesionales y humanos.
- A Pepe Sánchez, por su ayuda y dedicación.
- A Asun, por darme el empujón que me faltaba, GRACIAS.
- A Óscar, por su generosidad.
- A María José, Diego, José Manuel, Pepe, y a todos los que se han dedicado y se dedican a la Ginecología Oncológica, porque sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.
- A María, porque nunca pensé que acabaría formando parte de este trabajo.
- A las “Catalinas”, Natalia, Arantxa, Amparo y Manuela, porque siempre han estado ahí.
- A mis padres y a mis hermanos, por ser los pilares más importantes de mi vida.
- A mis AMIGOS, los felperos.



UNIVERSITAS

Miguel
Hernández

“Cree a aquellos que buscan la verdad.

Duda de los que la encuentran”.

André Gide

ÍNDICE	Pág.
1. Introducción	25
1.1 Epidemiología	27
1.2 Factores de riesgo y protectores	30
1.3 Anatomía Patológica	35
1.4 Patogenia	38
1.5 Clínica	41
1.6 Diagnóstico	42
1.7 Evaluación preoperatoria y estadificación	44
1.8 Tratamiento	49
1.8.1 Tratamiento quirúrgico	49
1.8.1.1 Bases anatómicas	49
1.8.1.2 Procedimiento quirúrgico estándar	51
1.8.1.3 Vías de abordaje quirúrgico	55
1.8.1.4 Manejo quirúrgico según el estadio FIGO.....	56
1.8.2 Tratamiento radioterápico.....	60
1.8.3 Tratamiento quimioterápico.....	61
1.8.4 Tratamiento hormonal	62
1.8.5 Tratamiento en caso de diagnóstico posthisterectomía.....	64
1.9 Pronóstico y seguimiento.....	64
1.10 Recidiva	66
2. Justificación	69
3. Hipótesis	75
4. Objetivos	79
4.1 Objetivo general	81
4.2 Objetivos específicos	81
5. Material y métodos	83
5.1 Diseño del estudio	85
5.2 Población estudiada	90
5.3 Variables del estudio	91

5.4	Análisis estadístico	93
5.5	Ámbito de estudio y plan de trabajo	94
6.	Resultados	97
6.1	Descriptivo global de la serie	99
6.2	Descripción de los grupos de trabajo y estudio de homogeneidad	108
6.3	Diferencias a corto plazo	110
6.4	Diferencias en morbilidad y mortalidad	112
6.5	Diferencias en morbimortalidad según estadio y tipo histológico ..	114
6.6	Diferencias entre ambos grupos sólo para estadios I	117
6.7	Análisis de otras variables	121
6.7.1	Linfadenectomía pélvica y recidiva	121
6.7.2	Histeroscopia y recidiva	122
6.7.3	Tiempo quirúrgico en laparoscopia	123
6.7.4	Obesidad y tiempo quirúrgico	124
6.7.5	Conversiones a laparotomía	124
7.	Discusión	127
7.1	Epidemiología de la población	129
7.2	Tratamiento quirúrgico	130
7.2.1	Diferencias a corto plazo	131
7.2.2	Diferencias a largo plazo	134
7.3	Otros comentarios	136
7.3.1	Uso de manipuladores uterinos	137
7.3.2	Diseminación de células neoplásicas	138
7.3.3	Metástasis en los puertos de laparoscopia	139
7.3.4	Papel de la linfadenectomía	139
7.3.5	Obesidad y cirugía	140
7.3.6	Conversiones a laparotomía	142
7.3.7	Estimación de costes	143
7.4	Limitaciones del estudio	146
7.5	Puntos clave del estudio	149
8.	Conclusiones	151

9. Bibliografía	155
10. Anexos	171
10.1 Relación de tablas	175
10.2 Relación de figuras	176
10.3 Relación de gráficos	177
10.4 Relación de algoritmos	178
10.5 Hoja de recogida de datos	179





ABREVIATURAS

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

ADC: Adenocarcinoma

BT: Braquiterapia

CE: Cáncer de endometrio

CIE-O: Clasificación internacional de enfermedades oncológicas

DE: Desviación estándar

ECR: Ensayo clínico randomizado

FID: Fosa ilíaca derecha

FII: Fosa ilíaca izquierda

FIGO: Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología

G: Grado histológico

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

GOG: Gynecologic Oncologic Group

GRD: Grupos relacionados por el diagnóstico

Gy: Gray

HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

HSC: Histeroscopia

IC: Intervalo de confianza

ILE: Intervalo libre de enfermedad

IMC: Índice de masa corporal

LACE: Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium

LPC: Laparoscopia

LPT: Laparotomía

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PET-TAC: Tomografía axial computarizada con tomografía por emisión de positrones

QT: Quimioterapia

RDT: Radioterapia

RTE: Radioterapia externa

RMN: Resonancia magnética nuclear

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SOGC: Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos

TAC: Tomografía axial computarizada

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TMX: Tamoxifeno

SG: Supervivencia global









1. INTRODUCCIÓN



1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados y mundialmente, en global, es la segunda más frecuente, tras el cáncer de cérvix¹⁻³.

Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, siendo Canadá y Estados Unidos los lugares de mayor incidencia, donde constituye la cuarta causa de cáncer entre las mujeres. Se estima que se diagnostican más de 50.000 casos nuevos cada año, con casi 8.600 muertes anuales por esta enfermedad^{1,2}. La mayor edad de la población y la obesidad son dos factores claramente asociados a este incremento.

El riesgo de padecer esta enfermedad a lo largo de la vida es de un 2,5% a un 3%^{4,5}.

En España representa alrededor del 7% de los cánceres en la mujer, siendo la tasa de incidencia ajustada por edad de 10,4 por 100.000 mujeres y la mortalidad de 2,4 por 100.000, lo que la convierte en la tercera neoplasia en la mujer por detrás del carcinoma de mama y de los tumores de colon-recto⁶. Se estima que en 2015 unas 12.000 mujeres en España serán diagnosticadas de un cáncer ginecológico (excluida la mama)⁶ [gráfico 1].

Gráfico 1. Incidencia global de cáncer en mujeres prevista para 2015 según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)³.

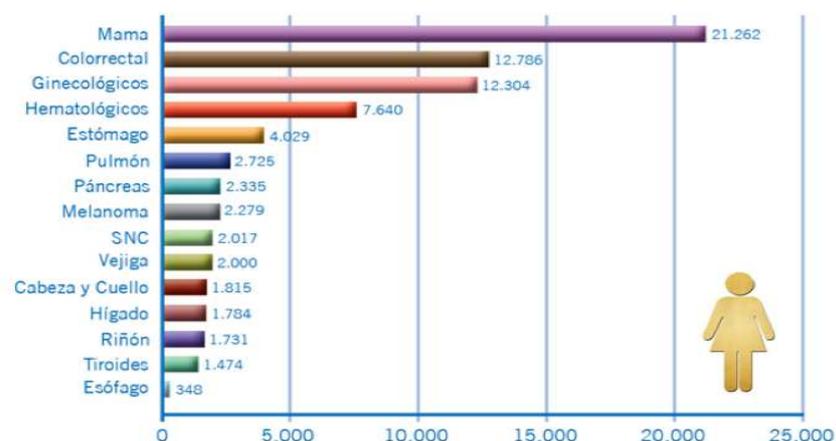


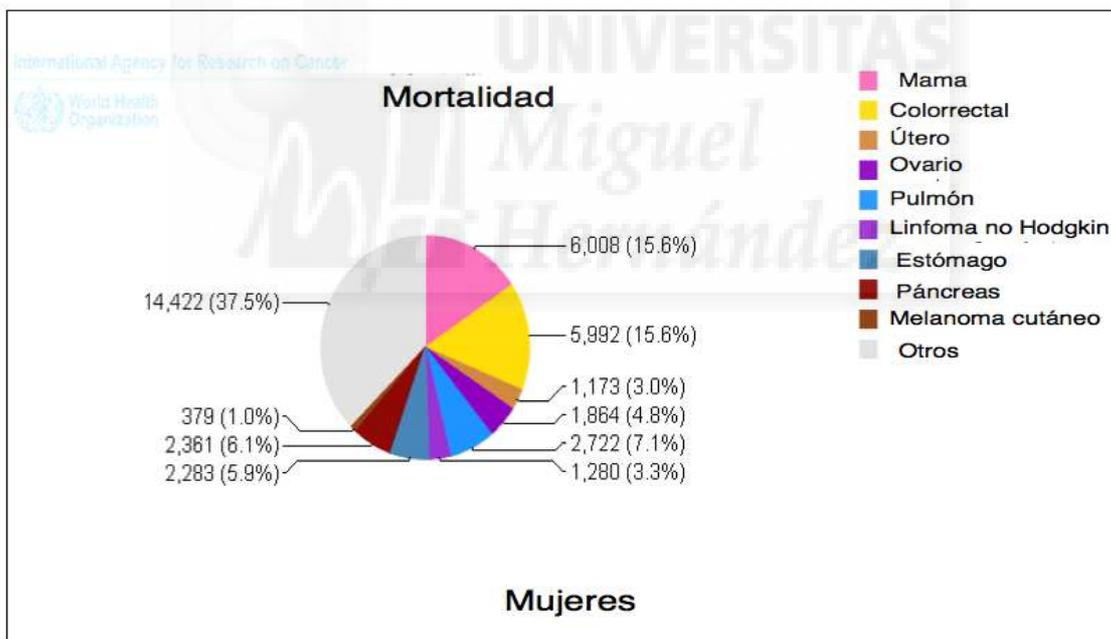
Tabla 1. Incidencia y mortalidad en mujeres³.

Cáncer	Incidencia		Mortalidad	
	Número	Ratio/ 100.000 hab	Número	Ratio/ 100.000 hab
Cavidad oral, labios	1342	2.7	330	0.6
Nasofaringe	132	0.4	42	0.1
Otros cánceres ORL (no laringe)	216	0.6	87	0.2
Esófago	320	0.7	266	0.5
Estómago	2877	5.3	2283	3.8
Colorrectal	11883	22.9	5992	9.5
Hígado	1426	2.5	1544	2.3
Vesícula biliar	1162	1.8	832	1.2
Páncreas	2350	4.1	2361	4.0
Laringe	152	0.4	89	0.2
Pulmón	3126	7.7	2722	6.2
Melanoma de piel	2027	5.6	379	0.8
Mama	22027	61.0	6008	12.9
Cervix uterino	1948	6.3	712	1.9
Cuerpo uterino	4385	10.9	1173	2.0
Ovario	3164	8.0	1864	4.0
Riñón	1508	3.5	637	1.1
Vejiga	1781	3.2	851	1.1
Cerebro/Sistema nervioso	1561	4.3	1208	2.9
Tiroides	1767	5.9	180	0.3
Linfoma de Hodgkin	464	2.0	99	0.2
Linfoma no-Hodgkin	3117	7.3	1280	2.3
Mieloma múltiple	1512	2.8	947	1.5
Leucemia	2004	6.0	1429	2.7
Todos los cánceres excluyendo cánceres de piel no melanoma	77312	187.0	38484	71.2

La edad media al diagnóstico está entre 60 y 70 años, la mayoría en estadios precoces; limitado al útero (68%), con afectación de órganos regionales y ganglios linfáticos (20%), y metástasis a distancia (8%)⁷. Cuando se diagnostica un CE en una mujer menor de 50 años habrá que considerar la posibilidad de que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer.

La supervivencia global (SG) es del 83%; la mayoría de las mujeres que presentan estadios precoces (70%) tendrán una tasa de curación superior al 90%, disminuyendo significativamente al 23% en aquellas pacientes con estadios avanzados de la enfermedad⁸. Esta alta tasa de curaciones en estadios iniciales ha creado la falsa creencia de que se trate de una enfermedad de bajo riesgo para las pacientes.

Gráfico 2. Mortalidad por tipos de tumores en mujeres³.



En 1983 Bokhman consideró la existencia de dos tipos etiopatogénicos de CE muy diferentes. El tipo histológico más frecuente es el endometriode o tipo 1, responsable del 80% de todos los CE. La variedad no endometriode o tipo 2 (20%) engloba, principalmente, al carcinoma de tipo seroso y al de células claras^{9,10}.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Se han descrito una serie de factores considerados de riesgo para el tipo 1, pero que no son tan manifiestos para el tipo 2. A continuación se enumeran los factores de riesgo más importantes y de mayor relevancia clínica, así como los que se han sugerido como protectores [tabla 2].

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la aparición de CE⁶. (Evidencia 2C. Consenso E)

FACTORES DE RIESGO	Riesgo Relativo (RR)
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Hiperinsulinemia	10
Riesgo familiar o genético (Lynch II)	
Tamoxifeno	2-8
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1,3-3
Hipertensión arterial	1,3-3
Menopausia tardía	2-3
Síndrome de ovarios poliquísticos	
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad	2-3
Menarquia temprana	1,5-2
Antecedente de cáncer de mama	

- El mayor riesgo viene dado por una prolongada y **excesiva exposición a estrógenos**, exógenos o endógenos, sin contraposición progestágena. Éstos estimulan la proliferación endometrial y, sin oposición con progestágenos, pueden generar hiperplasia endometrial y cáncer¹¹.

* **Terapia hormonal sustitutiva (THS)**: El tratamiento con terapia estrogénica sistémica sin oposición progestagénica en una mujer con útero aumenta significativamente el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma^{12,13}. Tras un año de exposición a terapia estrogénica sistémica sin progestágenos, entre un 20-50% de las mujeres desarrollarán una hiperplasia endometrial^{14,15}. No obstante, este riesgo se reduce significativamente con la administración concomitante de derivados progestagénicos. Así, podemos afirmar que, en general, la combinación de preparados estro-progestagénicos no incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial. Una notable excepción a esto se basa en los estudios Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) y el Women's Health Initiative (WHI), en relación a la THS, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de padecer CE y el uso de compuestos estro-progestagénicos, pero sí se observó un posible aumento del riesgo de presentar hiperplasia endometrial después de dos años de tratamiento con terapia cíclica combinada (3,3 vs. 0 % en el grupo placebo)^{16,17}.

* **Estrógenos endógenos**: Tales como los estados de anovulación crónica (especialmente el síndrome de ovarios poliquísticos), donde existe una producción de estrógenos irregular y crónica sin contraposición de la progesterona, las hiperprolactinemias y las disfunciones tiroideas. Los tumores de la granulosa, productores de estrógenos, presentan en un 25-50% hiperplasia endometrial y CE en un 5-10 %^{18,19}.

* **Tamoxifeno (TMX)**: Modulador selectivo de los receptores de estrógenos que se comporta como agonista o antagonista dependiendo del órgano diana y de los niveles séricos circulantes^{11,20,21}. El efecto del TMX en el endometrio parece depender del estado de postmenopausia, de la dosis y del tiempo de uso. Existe un mayor riesgo de CE en aquellas pacientes mayores de 50 años y con un uso mayor de 5 años, manteniéndose el riesgo incluso una vez que cesa el tratamiento^{22,23}. En estas

Introducción

pacientes el CE no difiere del resto en histología y estadio. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no recomienda realizar cribado de rutina durante el uso del TMX, pero sí orientar a las pacientes sobre los riesgos y monitorizar los síntomas de alarma que requieran una adecuada evaluación ginecológica²⁴. En el caso de las pacientes premenopáusicas, no existe evidencia de que el TMX aumente el riesgo de CE.

* Fitoestrógenos: Su efecto sobre el CE es controvertido. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que aparecen como componentes naturales de algunas plantas, frutas y vegetales, y que tienen a su vez propiedades tanto estrogénicas como antiestrogénicas. Muchos estudios encuentran que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incremento del riesgo de CE o de hiperplasia endometrial e incluso algunos han encontrado una disminución del riesgo²⁵.

- Las mujeres obesas tienen más probabilidad de desarrollar un CE debido a varios mecanismos. Existe una excesiva producción de estrógenos mediante la aromatización periférica en tejido adiposo de andrógenos a estrógenos (androstendiona en estrona). Además, tienen unos niveles séricos más bajos de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), alteraciones del factor de crecimiento insulina-like (IGF) y de su proteína ligadora y resistencia a la insulina. Todo ello contribuye a un exceso de estrógenos circulantes en sangre y al aumento consecuente del riesgo de CE^{26,27}. A diferencia de otras patologías, el riesgo de desarrollar CE no está relacionado con la forma de distribución de la grasa corporal²⁸⁻³⁰.

Las pacientes obesas suelen asociar otras comorbilidades también relacionadas con mayor riesgo de padecer CE, como son hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM). Algunos autores han encontrado que ambas asociaciones pierden consistencia después de efectuar el ajuste para el índice de masa corporal (IMC), mientras que otros concluyen que sólo la diabetes muestra una asociación estadísticamente significativa, siendo el riesgo mayor para DM tipo 2³¹⁻³⁴.

- Dentro del **riesgo familiar o genético**, cabe destacar el Síndrome de Lynch II. Se trata de una alteración autosómica recesiva causada por una mutación germinal en uno de los genes reparadores de alteraciones del ADN, sistema MMR: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2. Estas pacientes presentan un elevado riesgo de padecer cáncer de colon, de endometrio y de ovario. El CE suele presentarse en pacientes más jóvenes, con histología endometriode y estadios precoces. Estas mujeres tienen un riesgo de CE a lo largo de su vida del 27-71%, comparado con el 2,6% de la población general. La media de edad al diagnóstico de CE en mujeres con Sdr. Lynch es de 46-54 años, comparado con los 61 años de media en el resto de la población¹¹.

Las mujeres portadoras de mutaciones de los genes **BRCA** tienen un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama y ovario. Algunos estudios sugieren también que las mutaciones en el gen BRCA 1 conllevan un aumento del riesgo de CE³⁵. No obstante, los datos de estudios prospectivos sólo asocian este incremento del riesgo en portadoras de la mutación que además estén en tratamiento con TMX³⁶. Se necesitan hoy en día más estudios para determinar el riesgo real.

- El CE se diagnostica más frecuentemente en la postmenopausia, en pacientes de **edad avanzada** (entre 60 y 70 años)³⁷. Las mujeres menores de 50 años que desarrollan un CE suelen tener algún factor de riesgo como obesidad o anovulación crónica³⁸. **Nuliparidad e infertilidad** no parecen factores de riesgo independientes, podría tratarse de situaciones en las que la anovulación crónica se presenta con más frecuencia. Sí que parece evidente, revisando la bibliografía al respecto, que el riesgo de desarrollar un CE es inversamente proporcional a la paridad³⁹⁻⁴¹.

FACTORES PROTECTORES

- El uso prolongado de **anticonceptivos hormonales** ofrece protección frente al CE^{6,11} debido al componente progestagénico, sobre todo en aquellas mujeres con anovulación crónica. Pueden llegar a disminuir el riesgo en un 50% o más, persistiendo este efecto durante 10-20 años tras haber cesado su uso⁴².
- La **actividad física** ejerce un efecto protector al disminuir la obesidad, aumentar la inmunidad y producir cambios favorables en los niveles de hormonas sexuales y factores de crecimiento. Por el contrario, una vida sedentaria aumenta el riesgo de desarrollar CE⁴³.
- El **hábito tabáquico** se ha mostrado como factor de protección por su estimulación del metabolismo hepático de los estrógenos. El efecto en mujeres premenopáusicas es incierto. No obstante, como resulta obvio, sus efectos perjudiciales para otros campos de la salud lo desaconsejan como medida preventiva⁴⁴.
- El **consumo de café y/o té** también se ha estudiado para valorar su efecto protector o de riesgo para el desarrollo de CE. En un metaanálisis se observó una reducción del riesgo en los consumidores de café en cantidades bajas o moderadas, no siendo así el efecto en los consumidores de grandes cantidades⁴⁵. En el caso del té la reducción sólo fue estadísticamente significativa para el té verde, no así para el rojo⁴⁶.
- El **aumento de la edad en el último parto**, independientemente de la paridad y otros factores, se ha asociado con una disminución del riesgo de CE. Así, las mujeres que dan a luz con edades comprendidas entre 35 y 39 años, tendrían una disminución del riesgo de un 32%⁴⁷.

1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Existen dos tipos de tumores con características epidemiológicas, biológicas, histológicas, de tratamiento y pronóstico diferentes^{6,48} [tablas 3, 4 y 5].

Tabla 3: Características diferenciales de los subtipos histológicos de CE⁶.
(Evidencia 1C. Consenso E).

FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS Y MOLECULARES	
TIPO 1	TIPO 2
Endometriode - mucinoso	Seroso - células claras
80 – 90% casos	10 – 20% casos
Asociado con la exposición a estrógenos	No relacionado con exposición a estrógenos
Hormonodependiente	Edades avanzadas
Origen en hiperplasia endometrial	No hiperplasia. Puede iniciarse en endometrios atróficos
Predominio de bajo grado	Alto grado
Lenta evolución	Evolución agresiva
Mejor pronóstico	Peor pronóstico. Diagnóstico en estadios avanzados
Tratamiento quirúrgico de elección	Estadificación completa como cáncer de ovario
Responde a Hormonoterapia	Responde a quimioterapia, no Hormonoterapia
Diploide	Aneuploide
Sobreexpresión de K-ras	Sobreexpresión de K-ras
Ausencia de sobreexpresión de Her-2/neu	Sobreexpresión de Her-2/neu
Ausencia de sobreexpresión de p53	Sobreexpresión de p-53
Inestabilidad de microsatélites	Ausencia de inestabilidad de microsatélites
Mutación PTEN	Ausencia de mutación PTEN

Tipo 1: Adenocarcinoma (ADC) de **tipo endometriode** (80-90% de todos los CE), en general bien o moderadamente diferenciado, hormonodependiente y desarrollado por la secuencia hiperplasia-carcinoma. Se relaciona con la exposición a estrógenos. Buen pronóstico, en general, y de lenta evolución. Más frecuente en la perimenopausia^{6,48}.

Tipo 2, no endometriode (10-20% de todos los CE): Más frecuente en la postmenopausia sin relación con la exposición a estrógenos. No responde a tratamiento hormonal. Por definición se trata de tumores de alto grado (grado 3 de diferenciación) que histológicamente corresponden a los carcinomas de **tipo seroso y de células claras**. Evolución más agresiva y con peor pronóstico que el tipo 1, suele diagnosticarse en estadios más avanzados. Rara vez se identifica lesión precursora, neoplasia intraepitelial endometrial o displasia glandular epitelial^{6,48}.

Tabla 4: Tipos histológicos de tumores epiteliales de endometrio y lesiones relacionadas (OMS 2003, CIE-O)⁶.

TUMORES EPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS		
1.1 Carcinoma endometrial	1.1.1 Adenocarcinoma endometriode	8380/3
	1.1.1.1 Variante con diferenciación escamosa	8570/3
	1.1.1.2 Variante villoglandular	8262/3
	1.1.1.3 Variante secretora	8382/3
	1.1.1.4 Variante de células ciliadas	8383/3
	1.1.2. Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
	1.1.3 Adenocarcinoma seroso	8441/3
1.2 Carcinoma de células transicionales	1.1.4 Adenocarcinoma de células claras	8310/3
	1.1.5 Adenocarcinoma mixto	8323/3
	1.1.6 Carcinoma de células escamosas	8070/3
	1.3 Carcinoma de células pequeñas	8120/3
1.4 Carcinoma indiferenciado	8041/3	
1.5 Otros	8020/3	

Tabla 5: Grado histológico FIGO⁶.

GRADO FIGO		% TUMOR SÓLIDO
G1	BIEN DIFERENCIADO	<5%
G2	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	6-50%
G3	POCO DIFERENCIADO	>50%

El CE puede presentarse como lesión focal de tamaño variable y que asienta sobre un pólipo endometrial, o de forma difusa, afectando áreas diferentes o la totalidad de la superficie endometrial. Aunque puede originarse en cualquier parte del útero, un 90% lo hace en el cuerpo y el resto en el segmento uterino inferior. En la mayoría de los casos el útero aparece aumentado de tamaño, pero también presenta en muchos casos dimensiones normales para la edad. Cuando sólo está afectada una cara, es más frecuente que sea la posterior. Con frecuencia aparece como una masa friable de coloración grisácea y focalmente ulcerada en su superficie. Existe mayor probabilidad de invasión miometrial cuando el tumor alcanza un gran volumen y se proyecta en el interior de la cavidad.

Localmente se extiende hacia el miometrio, con invasión en profundidad del mismo pudiendo alcanzar incluso la serosa uterina, o hacia el cérvix, con afectación de la mucosa endocervical y del estroma. En fases avanzadas puede invadir trompas, vagina, ovarios y cavidad peritoneal. Cuando se detecta enfermedad en las superficies peritoneales, ésta puede ser debida a extensión directa del tumor si infiltra la totalidad del miometrio o por liberación e implantación de células dentro de la cavidad abdominal. Las células procedentes de tumores intrauterinos pueden discurrir por las trompas de Falopio accediendo directamente al peritoneo, aunque se desconoce con exactitud su capacidad de oncogénesis. El CE también presenta capacidad de diseminación linfática y vascular. La embolización tumoral a través de los espacios linfovascuales causa diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales o a órganos distales tales como pulmón, hígado, hueso y cerebro⁴⁹.

Es de gran relevancia la correcta caracterización de los tumores en los informes de Anatomía Patológica, ya que de ello depende un correcto abordaje terapéutico. Las oncoguías para CE de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan incluir los siguientes datos^{6,50} [tabla 6]:

Tabla 6: Recomendación de datos a incluir en el informe anatomopatológico⁶:

1. Descripción macroscópica de la pieza
2. Diagnóstico, incluyendo:
1. Tipo de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)
2. Tipo histológico
3. Grado FIGO
4. Tamaño del tumor
5. Localización
6. Profundidad de la invasión miometrial
7. Distancia y/o afectación de la serosa uterina
8. Presencia o ausencia de invasión vascular, linfática o perineural
9. Extensión del tumor al cérvix uterino y la trompa
10. Márgenes de resección
12. Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal
13. Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral y en el miometrio
14. Alteraciones en los anejos
15. Otras lesiones
16. Estadio pTNM
17. Mención de las técnicas inmunohistoquímicas que se han realizado (receptores de hormonas esteroideas, p53, p16, etc.)

1.4 PATOGENIA

Los mecanismos moleculares de patogénesis son específicos para cada tipo histológico.

TIPO ENDOMETRIOIDE

Esta histología está relacionada con el influjo de estrógenos sin oposición gestagénica, con la hiperplasia endometrial y con pacientes de menor edad. Su patogénesis mezcla **factores hormonales** con mutaciones genéticas.

Las **alteraciones genéticas** más frecuentes son:

- *Mutaciones de proteína PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa)*, cuya pérdida de función reparadora de ADN parece ser un evento muy temprano en la génesis de este tipo histológico. Se encuentran hasta en un 83% en el CE endometrioide, y en un 55% en lesiones precursoras (hiperplasia atípica)⁵¹.

- *Inestabilidad de microsatélites (MSI)*, con la consecuente tendencia a desarrollar cambios en el número de elementos repetidos, en comparación con el tejido normal, debido a errores de reparación del ADN durante su replicación; este fenotipo molecular está presente en el 20% de los CE endometrioides⁴⁸, está relacionado con alteraciones de proteínas del sistema de reparación del ADN (MSH-2, MLH-1, MSH-6), también presentes en el síndrome de Lynch II.

- *Mutaciones K-ras*, que se ha identificado en el 10-20% de los ADC endometriales primarios⁵². Otros autores han identificado mutaciones en *K-ras* en algunas hiperplasias endometriales⁵³, lo cual podría apoyar el hecho de que estas mutaciones ocurren más a menudo en los cánceres endometriales tipo 1, sugiriendo que pudiera tratarse de un fenómeno relativamente temprano en el desarrollo de algunos de estos cánceres. Suelen ser tumores de peor pronóstico, en edades superiores a los 60 años y con mayor capacidad de metastatizar. Aun con todo, su valor como factor pronóstico es todavía incierto⁵⁴.

TIPO NO ENDOMETRIOIDE

Están relacionados con las *mutaciones de p53*, la elevación de *Ki-67* y la sobreexpresión de *HER-2*^{55,56}. No hay expresión generalmente de receptores hormonales. No está muy claro su mecanismo patogénico ni la existencia de lesiones precursoras; y suelen ser más frecuentes en postmenopáusicas y edades más avanzadas. Se ha sugerido que los carcinomas serosos de útero se desarrollan a partir de un carcinoma endometrial intraepitelial, lesión relacionada con la transformación maligna del epitelio endometrial superficial. No obstante, el carcinoma endometrial intraepitelial se ha encontrado asociado también a carcinomas serosos extrauterinos, lo que parece hacer más probable la teoría de que el carcinoma endometrial intraepitelial sea una forma temprana de carcinoma seroso uterino, más que una lesión precursora real⁵⁷.

Para ambos grupos, existen algunos marcadores biológicos que se correlacionan con el pronóstico, aunque son mucho menos importantes que el estadio tumoral, por lo que no se suelen usar en la práctica clínica. Los marcadores de mal pronóstico incluyen la mutación y sobreexpresión de p53, la metilación del DNA y la

Introducción

expresión de p21 entre otros. Por otro lado, la presencia de receptores hormonales positivos a estrógenos y/o progesterona, se relacionan con un buen pronóstico⁴⁸.

CÁNCER ENDOMETRIAL HEREDITARIO

Casi el 5% de los cánceres endometriales se desarrolla en mujeres con una fuerte predisposición hereditaria secundaria a mutaciones en la línea germinal en genes vinculados con la reparación del DNA en el contexto del síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis o síndrome de Lynch (CCHSP)⁵⁸. Estas pacientes presentan mayor riesgo de padecer cáncer de colon, pero además existe una mayor incidencia de otros tipos de cáncer, en particular de CE, siendo ésta la neoplasia maligna más frecuente fuera del colon. Otras localizaciones son ovario, gástrico y biliar. La mayoría de los casos del síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis se deben a la inestabilidad de microsatélites con alteraciones en MSH2 y MSH1. El riesgo de que una mujer con síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis desarrolle un CE está entre un 27-71%, pudiendo incluso superar al de colon en mujeres con este síndrome (24-52%). El riesgo de cáncer de ovario está entre un 3-13%⁵⁹.

Las características clínicas de los CE en el contexto de un síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis son similares a la mayoría de los cánceres esporádicos: tipo endometrioide, bien diferenciado y suele ser diagnosticados en estadios tempranos, siendo su supervivencia aproximadamente del 90%. La edad promedio de detección es de unos diez años antes que los esporádicos, generalmente en mujeres premenopáusicas⁶⁰.

CÁNCER ENDOMETRIAL ESPORÁDICO

Mediante estudios citogenéticos se han detectado grandes alteraciones cromosómicas en los CE, entre las que se puede citar los cambios en el número de copias de cromosomas específicos⁵⁰. Existe una relación entre las cifras altas de alteraciones cromosómicas en la hibridación genómica comparativa y las características clínicas más agresivas⁶¹.

Entre el 70 y el 80% de los CE tienen un contenido diploide normal. Se observa aneuploidía en el 20-30% de los casos relacionándose con estadios avanzados, grado adverso, características histológicas no endometrioides y baja supervivencia. Se ha establecido que la ploidía es un factor independiente para la supervivencia y que la presencia de ADN aneuploide en el CE identifica los casos de alto riesgo frente a los considerados de bajo riesgo en relación con el estadio y el grado de diferenciación⁶².

1.5 CLÍNICA

- **Sangrado uterino anormal**: Es el síntoma principal, el 75-90% de las pacientes con CE presenta esta clínica, por lo que el diagnóstico suele ocurrir generalmente en estadios iniciales⁶³. Hoy por hoy, el cribado para el CE en la población general no está establecido y su uso no se recomienda actualmente; aunque podrá servir para mujeres de alto riesgo (obesidad, historia personal de hiperplasia, terapia estrogénica sin gestágenos o tratamiento con TMX). Las mujeres postmenopáusicas que presenten esta sintomatología deben ser evaluadas para descartar la presencia de CE, aunque tan sólo un 20% aproximadamente de ellas lo tendrán.

- **Alteraciones en la citología cérvico-vaginal**: La citología no es una prueba específica de diagnóstico, aunque un 50% de las pacientes con CE pueden tener frotis alterados con la presencia de células malignas. El hallazgo de células endometriales normales en pacientes mayores de 40 años y asintomáticas, no es motivo de sospecha. Sí debemos realizar mayor investigación diagnóstica si las mismas están presentes en pacientes sintomáticas o con factores de riesgo elevado⁶⁴.

- **Piometra**: Aparece generalmente en mujeres de edad avanzada y se manifiesta como secreción genital purulenta⁶.

- En estadios avanzados, generalmente con histología tipo 2, podemos encontrar **distensión abdominal y ascitis, dolor pélvico y alteraciones intestinales**.

- **Hallazgo incidental tras histerectomía**: A veces el carcinoma o hiperplasia endometrial son diagnosticados tras una histerectomía por patología benigna. Para evitar estas situaciones, deberíamos ser muy liberales con la toma de muestras de tejido endometrial para estudio histológico en aquellas mujeres con sangrado uterino anormal, ya que el diagnóstico preoperatorio de esta neoplasia es esencial para la planificación quirúrgica⁶³.

1.6 DIAGNÓSTICO

Debido a la sintomatología precoz y evidente, casi el 70% de las pacientes son diagnosticadas en un estadio inicial de la enfermedad, lo que supone una SG del 96%⁶³.

El diagnóstico de CE es anatomopatológico, por lo que va a ser necesaria la obtención de material endometrial para su estudio histológico. Existen dos posibilidades principales a la hora de obtener una biopsia de tejido endometrial: biopsia dirigida con control histeroscópico sobre el tejido patológico y biopsia por aspiración (con cánula de Cornier). Normalmente, ambas técnicas pueden efectuarse de forma ambulatoria y sin necesidad de anestesia. En caso de dificultades técnicas o cuando la exploración resulte dolorosa se puede realizar bajo anestesia la toma de biopsia con control histeroscópico o incluso realizar un legrado endometrial fraccionado. La SEGO en su Oncoguía de 2010 no recomienda realizar histeroscopia (HSC) como método diagnóstico de primera elección⁶.

Uno de los puntos controvertidos en la realización de HSC para la ayuda al diagnóstico del CE lo constituye el riesgo de migración del cáncer por las trompas debido a la presión y al flujo de suero al realizar el procedimiento⁶⁵. La presencia de células tumorales en la cavidad peritoneal podría cambiar el estadio al menos a un IIIA en caso de invasión de la serosa uterina y/o anejos. No obstante, un metaanálisis realizado en 2005 no encontró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de citología peritoneal positiva en pacientes a las que se había realizado o no HSC previa al tratamiento⁶⁶.

Es esencial establecer qué pacientes deben ser seleccionadas para biopsia endometrial, siendo generalmente la ecografía transvaginal la primera prueba que se realiza en todo estudio de hemorragia uterina anormal, previa confirmación visual tras **exploración física** de que el sangrado es de origen intracavitario.

Tanto la **ecografía transvaginal** como la **biopsia endometrial** son efectivas como el primer paso diagnóstico en mujeres con sangrado postmenopáusico^{67,68}. Ambas modalidades tienen una sensibilidad similar en la detección de CE.

Desde el punto de vista costo-efectivo es más rentable realizar biopsia cuando la prevalencia de CE es superior al 15%, mientras que realizar una ecografía transvaginal para valorar si es necesaria la biopsia es más efectivo cuando la prevalencia es menor⁶⁹. La mayoría de autores recomiendan realizar siempre una ecografía transvaginal previa a la biopsia ya que nos proporciona información adicional en el estudio⁷⁰.

No se recomienda **cribado poblacional** para el CE, ni siquiera en pacientes asintomáticas en tratamiento con THS o TMX ya que no disponemos de pruebas con adecuada sensibilidad y especificidad para ello^{63,71,72}. Sólo se recomienda en aquellas pacientes portadoras de síndrome de Lynch II, que deben someterse a biopsia endometrial anual a partir de los 35 años, siendo aconsejable practicar histerectomía una vez cumplido el deseo genésico.

Aquellas mujeres con un riesgo medio o elevado de desarrollar un cáncer endometrial deberían ser informadas de sus riesgos individuales y de los posibles síntomas de alarma (especialmente el sangrado genital).

La sensibilidad de la **citología cervical** para la detección del cáncer endometrial es baja, de 40-55% en citología convencional y 60-65% en citología en medio líquido⁷³, siendo insuficiente para ser utilizada como herramienta para el cribado.

Por otra parte, la conveniencia o no de realizar biopsia endometrial en mujeres asintomáticas con engrosamiento endometrial como hallazgo incidental durante una revisión rutinaria, ha sido tema de controversia.

La Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC) publicó en 2010 una serie de recomendaciones para el manejo del engrosamiento endometrial (>5mm) asintomático⁷⁴:

- No está justificada la toma rutinaria de biopsia endometrial en mujeres postmenopáusicas asintomáticas.
- Las indicaciones para la toma de biopsia endometrial en mujeres postmenopáusicas con sangrado y un grosor endometrial >5mm medido por ecografía, no se deben extrapolar a las mujeres asintomáticas.
- En mujeres en tratamiento con TMX asintomáticas no se debe realizar ecografía de rutina para valoración del grosor endometrial.

1.7 EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y ESTADIFICACIÓN

Las pruebas realizadas nos ayudarán a decidir qué pacientes serán tributarias de tratamiento quirúrgico y hacer una valoración preterapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. Hemos de tener en cuenta también que la edad de las pacientes y su morbilidad asociada pueden contraindicar la intervención o condicionar la técnica y el grado de radicalidad.

El CE, en base a los criterios de la FIGO, exige una estadificación quirúrgica. No obstante, en la práctica clínica, la valoración preterapéutica de las pacientes podría permitir limitar la extensión de la cirugía basándonos en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva⁶ [tabla 7].

- Lo primero a realizar es una **exploración física general y ginecológica**, en busca de posibles manifestaciones regionales y a distancia de la enfermedad; además, nos permite valorar el tamaño y movilidad uterinos para un correcto planteamiento quirúrgico.

- **Analítica sanguínea completa** (hemograma, bioquímica básica y estudio básico de coagulación).

En ninguna de las distintas guías de uso clínico de los marcadores tumorales emitidas por las sociedades científicas, europeas y americanas, recomiendan el uso de marcadores séricos para planificar el tratamiento del CE. No obstante en la literatura se encuentran distintas publicaciones sobre el uso del Ca 125, Ca 19.9 o el CEA en el CE. El Ca 125 parece tener utilidad en los estadios avanzados y tumores recurrentes, pero no es útil para el cribado ni para el diagnóstico ya que la sensibilidad en estadios I y II son bajas (15-22%) aumentando en estadios III y IV (60- 80%)⁷⁵. Su elevación se ha relacionado, no tanto con el diagnóstico de CE, sino con la existencia de enfermedad diseminada fuera del útero aunque valores bajos no excluyen la presencia de metástasis⁷⁶. Puede ser útil en el posterior seguimiento de las pacientes que presentaban elevación del marcador previo al tratamiento, principalmente en los tipo 2.

- **Radiografía de tórax:** En el contexto del estudio preanestésico. Permite sospechar también metástasis pulmonares en forma de “suelta de globos”.

- **Ecografía ginecológica:** La ecografía tiene un papel fundamental en el diagnóstico del CE pero aún no se ha establecido su papel en la estadificación prequirúrgica. Existen diferentes estudios que indican su eficacia en la determinación de la invasión miometrial y la afectación cervical. Es al menos tan efectiva como la RMN con contraste⁷⁷ y aporta ciertas ventajas siendo: menos costosa, más reproducible y más accesible que la RMN.

- **Pruebas de imagen complementarias:** No son estrictamente necesarias, ya que la mayor parte de las pacientes son sometidas a estadificación quirúrgica. No obstante, es cierto que nos permiten obtener mayor información sobre la extensión de la enfermedad, la invasión miometrial, y la afectación cervical y ganglionar.

La resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste tiene una alta sensibilidad y especificidad para detección de invasión miometrial y afectación cervical⁷⁸.

La tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica es útil para la valoración preoperatoria de las adenopatías retroperitoneales.

La tomografía por emisión de positrones con TAC (PET-TAC) se ha introducido en los últimos años para la valoración de tumores ginecológicos. Si bien hoy por hoy no suele usarse previa cirugía en el CE, podría convertirse en una herramienta útil en nuestra práctica clínica. Actualmente se aplica principalmente en valoración de recidivas.

Tabla 7: Estudio preoperatorio y de extensión⁶.

TIPO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS	EVIDENCIA CIENTÍFICA
Anamnesis	Identificación de factores de riesgo	Evidencia 2C Consenso E
Exploración	Valoración del estado general de la paciente Exploración ginecológica Valoración vía de abordaje	Evidencia 2C Consenso E
Analítica completa	Hemograma, Bioquímica Estudio coagulación	Evidencia 1C Consenso E
Rx tórax		Evidencia 1C Consenso E
Biopsia endometrial	Tipo histológico En tipo 1 valoración del grado histológico	Evidencia 1B Consenso E
Ecografía abdominopélvica	Tamaño tumoral Valoración nivel infiltración miometrial Valoración de la infiltración del estroma cervical Valoración de anejos	Evidencia 2C Consenso E
TAC abdominopélvico	No útil para valoración de infiltración miometrial. Valoración de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal) Se recomienda : -Tipo 1: si sospecha clínica de estadios avanzados -Tipo 2: en todos los casos	Evidencia 2C Consenso E
RMN	Valoración de infiltración miometrial y cervical en tipo 1 con sospecha de estadios iniciales. Se recomienda realizar en pacientes inoperables para valoración de estadio y adecuar campos de radioterapia (RDT)	Evidencia 2C Consenso E
PET-TAC	No se recomienda en el estudio primario de extensión. Puede ser de utilidad en la decisión de tratamiento de la recidiva	Evidencia 2C Consenso E
Ca 125	No útil en el diagnóstico, sí en el seguimiento y control de la recidiva Se recomienda sólo en tipo 2	Evidencia 2C Consenso E

Las primeras normas para clasificación y estadificación de los cánceres ginecológicos, adoptadas por la FIGO en 1958, datan de finales de 1920 del trabajo desarrollado por la Subcomisión de Radiología de la Comisión del Cáncer de la Organización de la Salud de la liga de las Naciones⁷⁹. Desde entonces se han producido revisiones y modificaciones periódicas de las diferentes estadificaciones. En 1988, la estadificación del CE pasó de ser clínica a ser quirúrgica.

La FIGO presentó en 2009 una nueva estadificación que comenzó aplicarse a partir de Enero de 2010 [**tabla 8**]. Esta nueva clasificación permite una mejor predicción del pronóstico.

Los principales cambios respecto a la estadificación de 1988 se recogen en la **tabla 9**.

Las pacientes que sean inoperables por criterio médico deben estadificarse en base a criterios clínicos según la estadificación FIGO de 1971 [**tabla 10**]. Pese a ello , se recomienda hacer valoración de estadificación clínica con pruebas de imagen y criterios FIGO 2009 previo a la administración de tratamientos hormonoterápicos, quimioterápicos o radioterápicos.

Tabla 8: Estadificación FIGO 2009⁶.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

- La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.
- La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

Tabla 9: Cambios entre la estadificación FIGO 1988 y 2009⁶.

CAMBIOS EN LA ESTADIFICACIÓN FIGO 2010	
Estadio IA	Unifica los antiguos estadios IA y IB. Infiltración miometrial inferior al 50%
Estadio II	Equivala al antiguo estadio IIB. Infiltración del estroma cervical. La afectación mucosa no sobreestadifica
Estadio IIIA	Desaparece el lavado peritoneal positivo como criterio de estadificación, aunque sigue recomendándose
Estadio IIIC1	Adenopatías pélvicas positivas
Estadio IIIC2	Adenopatías paraaórticas positivas

Tabla 10: Estadios clínicos del cáncer endometrial FIGO 1971⁶.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 1971	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	Histerometría menor o igual a 8cm
IB	Histerometría mayor a 8cm
Estadio II	El carcinoma afecta al cuerpo y cuello del útero
Estadio III	Extensión fuera del útero pero no de la pelvis verdadera
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera pero y/o afectación de vejiga y/o recto

- Sólo serán de aplicación en pacientes inoperables por criterio médico.

1.8 TRATAMIENTO

1.8.1 Tratamiento Quirúrgico

La cirugía cumple en los cánceres ginecológicos dos fundamentos: diagnóstico y de extensión por un lado, y terapéutico por otro. Una cirugía de estadificación correcta es básica para documentar la decisión terapéutica más adecuada.

El tratamiento primario del CE es quirúrgico, obteniendo unas cifras de operabilidad en torno al 92-96% de las pacientes. La cirugía nos permite en estos casos, además de tratar primariamente la enfermedad con intención curativa, obtener la información histopatológica necesaria para determinar factores de riesgo y saber qué pacientes pueden ser tributarias de tratamiento adyuvante.

La supervivencia es mayor en las pacientes en las que el tratamiento quirúrgico fue adecuado. Es por ello, que esta cirugía debe ser llevada a cabo por ginecólogos oncólogos, dentro de un contexto multidisciplinario del cáncer ginecológico. Para optimizar el papel de la cirugía, la evaluación preoperatoria toma un papel esencial y debe ser rigurosa. Ésta debe incluir, a ser posible, la determinación del grado tumoral y tipo histológico, la profundidad de invasión tumoral por imagen, el riesgo de afectación ganglionar, el riesgo de afectación cervical y los riesgos preoperatorios.

1.8.1.1 Bases anatómicas

Antes de iniciar cualquier técnica quirúrgica en Ginecología, es necesario el adecuado conocimiento y repaso de los órganos genitales internos, la relación entre ellos y con sus órganos vecinos del aparato digestivo y urinario, así como su sistema de ligamentos.

Debemos recordar que el sistema de irrigación genital llega a través de los vasos hipogástricos o ilíacos internos (ramas de los vasos ilíacos comunes) y de los

Introducción

vasos gonadales, siendo las arterias ováricas ramas directas de la arteria aorta abdominal, y con drenaje venoso de la vena ovárica derecha directamente a la vena cava inferior y la vena ovárica izquierda con retorno a la vena renal izquierda.

Existe comunicación entre ambos sistemas vasculares por la anastomosis, en el ligamento ancho, entre vasos uterinos y vasos ováricos.

La inervación viene dada por el plexo uterino, rama del plexo hipogástrico (ramas parasimpáticas anteriores S2-S4), transcurre por la parte anterosuperior del ligamento úterosacro y aborda al útero a nivel del istmo. También interviene el plexo ovárico, que acompaña a la arteria ovárica hasta el plexo intermesentérico. Es importante la relación anatómica existente con el plexo lumbar, cuyas ramas crural, genitocrural y obturadora están en estrecho contacto con el campo quirúrgico del ginecólogo oncológico [figura 1].

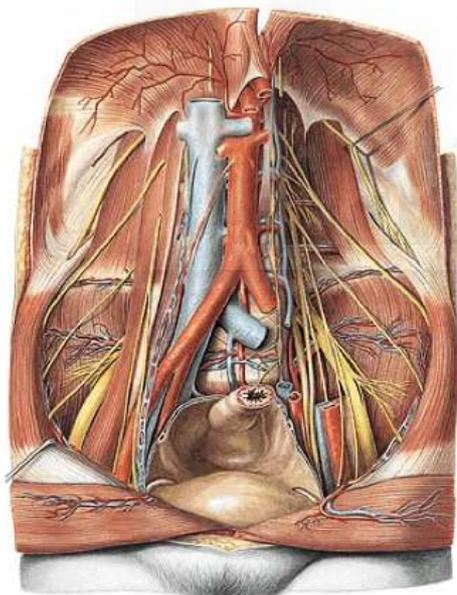


Figura 1: Nervios y vasos en la pared abdominal posterior, plexo lumbar⁸⁰.

El drenaje linfático habitual del útero se realiza hacia los ganglios pélvicos (ilíacos comunes, ilíacos internos y externos) y paraaórticos. Existe un posible drenaje hacia ganglios inguinales superficiales a través de un vaso satélite del ligamento redondo [figura 2].

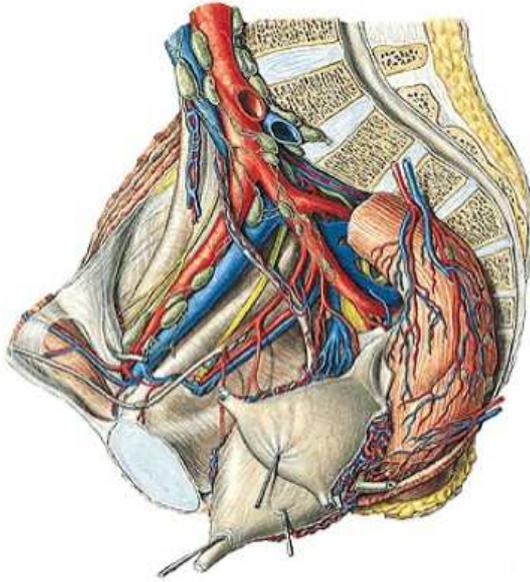


Figura 2: Ganglios linfáticos, pared lateral pelvis femenina⁸⁰.

Por último, no debemos dejar de prestar atención a la anatomía de la pared abdominal, primer paso en el procedimiento quirúrgico del CE; sus diferentes planos musculares y fasciales, además del recorrido de los vasos epigástricos inferiores.

1.8.1.2 Procedimiento quirúrgico estándar

El procedimiento quirúrgico estándar clásicamente ha incluido:

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

- **Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral.**

La histerectomía es total extrafascial, no siendo necesaria la intervención de Wertheim-Meigs (histerectomía radical) o la extirpación de un "manguito" vaginal amplio, aunque existen autores que en caso de infiltración del estroma cervical conocida recomiendan realizar una histerectomía radical con parametrectomía. Es aconsejable la oclusión de las trompas para evitar una diseminación celular transcelómica. La histerectomía radical puede estar indicada cuando existe evidencia prequirúrgica de afectación del cérvix, si bien es un tema en discusión. Se acompaña de salpingooforectomía salvo contadas ocasiones. Se ha sugerido en algunos estudios la posibilidad de preservar los ovarios en pacientes muy seleccionadas (mujeres jóvenes, bajo riesgo de afectación de los ovarios, sin evidencia de enfermedad extrauterina, estadios bajos y grado histológico bien diferenciado)⁸¹. La anexectomía bilateral se realiza para frenar la producción ovárica de estrógenos y descartar la existencia de micrometástasis o tumores sincrónicos de ovario. Los cánceres primarios sincrónicos de endometrio y ovario se encuentran en un 10% de las pacientes con cáncer de ovario y en el 5% de las pacientes con un carcinoma endometrial.

Se recomienda realizar una inspección del tumor en el quirófano mediante la apertura de la pieza ya que, según algunos autores, la visión macroscópica grosera del tumor determina la invasión mayor del 50% del miometrio con una sensibilidad que ronda el 7%, una especificidad de más del 90%, un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 86 %⁸².

- **Toma de citología peritoneal.**

Se realizará también revisión sistemática de cavidad peritoneal y lavados peritoneales para la toma de citología (fondo de saco de Douglas, espacios parietocólicos derecho e izquierdo y bases subdiafragmáticas).

La citología peritoneal positiva se encuentra en 12-15% de las pacientes con CE, en su mayoría en estadios avanzados. La relevancia de la obtención de lavados peritoneales positivos aislados en ausencia de enfermedad extrauterina no está clara, de hecho, ya no se considera parte de la estadificación en la última clasificación de la FIGO de 2009 ni afecta a la decisión de tratamiento adyuvante, aunque la FIGO recomienda seguir realizándola.

- **Biopsia/exéresis de cualquier zona sospechosa intra o retroperitoneal.**
- **Linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico.**

La tasa de afectación ganglionar varía con el grado y el estadio del tumor. Siendo de 3-5% en los tumores bien diferenciados con invasión superficial del miometrio, y hasta de 30% en aquellos pobremente diferenciados con invasión miometrial profunda⁷⁶.

Existe una gran variedad, entre los diversos grupos de ginecología oncológica a nivel mundial, en la indicación y realización de linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica. Desde los que practican linfadenectomía completa en todas las pacientes, como recomiendan las guías de la NCCN⁵⁰; o aquellos que sólo la indican en grupos seleccionados de casos, como recomienda la FIGO⁸³. Incluso, no está claro el nivel de extensión de la exéresis de ganglios paraaórticos, hasta la arteria mesentérica inferior o hasta la arteria renal. La SEGO recomienda la realización de linfadenectomía pélvica y aortocava en estadios avanzados de forma sistemática, y en estadios iniciales en función de factores pronósticos y de riesgo [tabla 11]; valorando los riesgos clínicos de la intervención en función de la edad, comorbilidad asociada y dificultades técnicas. Según este criterio puede obviarse en estadio IA G1-G2, en base al bajo riesgo de afectación ganglionar y alta supervivencia de este subgrupo de pacientes. (Evidencia 1A. Consenso E). El estudio ASTEC⁸⁴, aleatorizado y multicéntrico realizado en 4 países y publicado en 2009, ha creado controversia ya que concluye que la linfadenectomía sistemática no presenta evidencia clara de beneficio alguno sobre la cirugía estándar sola, aumentando la tasa de linfedema; y que no se justifica su uso al menos en el CE limitado a útero.

Tabla 11: Factores adicionales de mal pronóstico⁶. (Evidencia 1B. Consenso E).

Edad > 60 años
Infiltración miometrial > 50 % (*)
Alto grado histológico (tipo 1 G3 y tipo 2) (*)
Infiltración espacio linfovascular
Tamaño tumoral
Afectación de tercio inferior de útero
Afectación ganglionar (*)
Afectación del estroma cervical (*)
Extensión extrauterina (*)

- Factores incluidos en la estadificación.

Según las pautas del Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual la técnica quirúrgica debe de incluir los ganglios pélvicos desde la zona distal del tercio medio de la arteria iliaca común, la zona anterior y medial de la mitad proximal de arteria y vena ilíaca incluyendo la fosa obturatriz. La linfadenectomía paraaórtica consiste en la resección del tejido sobre la parte distal de la vena cava desde el nivel de la salida de la arteria mesentérica inferior hasta la mitad de la arteria iliaca común derecha y, entre la aorta y el uréter izquierdo desde la arteria mesentérica inferior hasta la mitad de la arteria ilíaca común izquierda. Algunos autores sugieren la necesidad de realizar linfadenectomía hasta la salida de la arteria renal izquierda en carcinomas seroso-papilares o de células claras⁸⁵.

Existe gran controversia respecto al número de ganglios que se deben extraer para obtener una óptima información del estado ganglionar; no obstante, se considera que una linfadenectomía pélvico-aórtica es sistemática si se han extirpado 20 o más ganglios linfáticos; es selectiva si el recuento oscila entre 5 y 20, y es considerada como una biopsia o muestreo ganglionar si el número es inferior a 5⁸⁶.

- **Omentectomía inframesocólica en carcinomas de alto riesgo (subtipos histológicos seroso-papilar y de células claras).**

También en caso de enfermedad extrauterina (peritoneal, anexial, omento, ascitis) debe realizarse cirugía citorreductiva.

1.8.1.3 Vías de abordaje quirúrgico

Existen varias vías de abordaje quirúrgico para llevar a cabo la cirugía de estadificación del CE: acceso laparotómico, laparoscópico, vaginal, vaginal asistido por laparoscopia y cirugía robótica.

La **laparotomía (LPT)** ha sido tradicionalmente la vía de elección en el tratamiento del CE. Se accede a la cavidad pélvica y abdominal a través de una amplia incisión, generalmente longitudinal media, de los diferentes planos musculofasciales de la pared abdominal. Esta vía permite, tanto anestesia general de la paciente, como regional, y una manipulación directa de los órganos pélvicos por el cirujano.

La **laparoscopia (LPC)** constituye una técnica quirúrgica mínimamente invasiva de acceso a la cavidad abdominal y pélvica. Se introduce un sistema óptico de visión y los diferentes instrumentos quirúrgicos adaptados, a través de mínimas incisiones en la pared abdominal, sin que exista un contacto directo de las cavidades expuestas con el ambiente externo o con el cirujano; donde el mismo ejecuta los procedimientos indirectamente, guiándose por un sistema externo de monitorización visual. Esto va precedido de la realización de neumoperitoneo por la introducción de gas CO₂ intraabdominal, el cual distiende la pared abdominal permitiendo un campo de trabajo adecuado, puesto que la presión intraabdominal es fisiológicamente negativa. La posición de las diferentes incisiones en la pared abdominal es de especial importancia y deben distribuirse según el tipo de cirugía a ejecutar y los órganos implicados, de manera que proporcionen un acceso lo más anatómico y ergonómico posible.

La primera histerectomía realizada mediante LPC fue descrita en el año 1989 por Reich⁸⁷. En 1991 Querleu y colaboradores⁸⁸ introdujeron la linfadenectomía pélvica transperitoneal mediante LPC como parte del tratamiento y estadiaje quirúrgico de las neoplasias ginecológicas y posteriormente se describió la linfadenectomía laparoscópica de ganglios paraaórticos⁸⁹. Fue Magriñá y su grupo⁹⁰, en 1995, uno de los primeros en comunicar sus resultados acerca del uso de la LPC en la cirugía de los tumores endometriales. El primer protocolo de CE por laparoscopia fue descrito en 1993 por Childers et al.⁹¹

La **vía vaginal** tiene la ventaja de no tener las complicaciones asociadas a la exposición de la cavidad abdominal que se produce en la LPT y ser un procedimiento en general que requiere menos tiempo quirúrgico. Pero hemos de tener en cuenta que tiene inconvenientes importantes desde el punto de vista oncológico, como la imposibilidad de realizar un correcto lavado peritoneal, ni una inspección y visualización completa de la pelvis y el abdomen, ni tampoco la valoración de los ganglios. Por ello, está indicada sólo en aquellas pacientes no candidatas a cirugía abdominal mayor debido a la existencia de patología médica concomitante⁷⁶. Debe realizarse histerectomía total y salpingooforectomía bilateral en todos los casos.

En la **vía vaginal asistida por LPC**, la diferencia con la vía laparoscópica propiamente dicha radica en que el sellado de parametrios y ligamentos úterosacros se realiza por vía vaginal, así como la sutura de la cúpula.

La **LPC asistida por robot** presenta la ventaja de su gran precisión quirúrgica por sus peculiaridades ergonómicas, pero tiene limitaciones importantes por su coste elevado y no ser una herramienta disponible en todos los centros⁹².

1.8.1.4 Manejo quirúrgico según el estadio FIGO

- **Estadio I:** La mayoría de autores recomiendan realizar histerectomía y doble anexectomía como procedimiento quirúrgico estándar; y después, de forma intraoperatoria abrir el útero para analizar la profundidad de la invasión miometrial (< ó > 50%) para indicar la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Esto se corresponde en la práctica con un índice de concordancia anatomopatológica de hasta un 85%⁸². Este tratamiento tiene la ventaja de ser más conservador, pero nos impide conocer factores pronósticos histopatológicos. Con lo cual, este modelo ha sido cuestionado en los últimos años por autores que abogan que es mejor obtener información de los posibles ganglios comprometidos que dejarlos e irradiarlos luego o dejarlos y no

irradiarlos; y además, la linfadenectomía con estudio negativo de los ganglios puede ser suficiente para evitar un posible tratamiento adyuvante mediante radioterapia (RDT).

No obstante, existen muchas mujeres en todo el mundo que no reciben una correcta cirugía de estadificación. Es cierto, que no hay una evidencia realmente convincente de que la cirugía de estadificación sea más efectiva en términos de mejoría de supervivencia. A esto además, hay que sumarle el hecho de que no todas las cirugías de CE se realizan por ginecólogos oncólogos y no están tan familiarizados con técnicas de linfadenectomía.

La cirugía de estadificación pretende únicamente conocer el verdadero estado de la enfermedad, y así lo establece la FIGO. La linfadenectomía no pretende tener un papel terapéutico, sino de pronóstico de la enfermedad; es decir, para saber qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento adyuvante basado en RDT o quimio-radioterapia según el estadio y el tipo histológico. En algunos casos, como en los de enfermedad ganglionar macroscópica, sí podría el debulking ganglionar aumentar la supervivencia global y libre de enfermedad.

En la práctica habitual, teniendo en cuenta aspectos no demostrados, el abordaje quirúrgico estándar del CE estadio I, en líneas generales, puede dividirse según la paciente presente bajo o alto riesgo de recidiva [tabla 12]. En pacientes de bajo riesgo se realizará una histerectomía con doble anexectomía y citologías de lavados peritoneales. La linfadenectomía no sería imprescindible, ya que parece haber consenso acerca de que en estadios I con factores pronósticos de bajo riesgo de recidiva, la morbilidad asociada a la realización de una linfadenectomía completa supera los beneficios que se pueden obtener de ella, ya que es estos casos la probabilidad de afectación ganglionar es muy baja. En casos de alto riesgo de recidiva se deberá realizar siempre linfadenectomía, al menos pélvica, aunque preferiblemente también paraaórtica. En los casos de tumores serosos se realizará también omentectomía y búsqueda de metástasis peritoneales, similar al tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario.

Tabla 12: Grupos de riesgo de recidiva para los estadios iniciales⁶. (Evidencia 1B. Consenso E).

Bajo Riesgo	IA G1-2 (Tipo 1)
Riesgo intermedio	IA G3 (Tipo 1)
	IB G1-2 (Tipo 1)
	II G1-2 (Tipo 1)
Alto Riesgo	IB G3 (Tipo 1)
	II G3 (Tipo 1)
	Cualquier tipo 2

- **Estadio II:** Cuando existe afectación cervical muchos autores aconsejan la realización de una histerectomía radical, ya que representa un factor de riesgo de progresión linfática. Aun así, no existe realmente evidencia de que repercuta en un aumento de la supervivencia y parece que sí podría incrementar la toxicidad de un tratamiento radioterápico adyuvante.
- **Estadios III y IV:** El tratamiento debe ser quirúrgico siempre que sea posible, excepto en el estadio IIIB en el que existe afectación vaginal y que es tratado con RDT de forma primaria.

Cuando existe afectación anexial o de la serosa del útero debe completarse siempre la cirugía de estadificación, aunque en determinados casos no resecables puede iniciarse el tratamiento mediante RDT seguida de rescate quirúrgico. En caso de afectación ganglionar (estadio IIIC) se debe dar RDT adyuvante.

Finalmente, ante casos de estadio IVA puede optarse por una exenteración en casos seleccionados. En estadios IVB, con metástasis a distancia, el papel de la cirugía citorreductora no está bien establecido.

En estos estadios también existe controversia acerca de la conveniencia de realizar muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico o linfadenectomía completa⁹³. La FIGO recomienda comprobar el estado de los ganglios pélvicos y paraaórticos intraoperatoriamente en todas las pacientes⁷⁶.

Hemos de tener en cuenta que puede existir positividad de ganglios paraaórticos con negatividad de los pélvicos⁹⁴. Algunos resultados de estudios

sugieren que la realización de linfadenectomía paraaórtica se asocia a un beneficio en la supervivencia en mujeres con riesgo intermedio o alto de recidiva⁹⁵. Además, parece que el potencial beneficio asociado a la linfadenectomía paraaórtica aumenta conforme aumenta el grado histológico del tumor.

Algunos autores abogan por realizar muestreo ganglionar pélvico en lugar de realizar la linfadenectomía completa; aunque se ha visto que las pacientes a las que se realiza un muestreo de varias zonas tienen mayor supervivencia que a las que se realiza un muestreo único⁷⁶.

El linfedema y la celulitis de miembros inferiores es la complicación o efecto secundario más frecuente tras una linfadenectomía pélvica, cuya incidencia oscila en la literatura entre un 5-38%. Este riesgo parece aumenta con el número de ganglios resecados y con la realización posterior de RDT adyuvante⁹⁶.

La utilidad del ganglio centinela hoy por hoy en el CE está todavía en proceso de investigación y no tiene aplicación práctica clínica por el momento⁷⁶.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

- Cáncer endometrial y ovárico sincrónico: Se encuentra en un 5% de las mujeres intervenidas por un CE o y en el 10% de las que se intervienen por un cáncer de ovario⁹⁷. Se debe sospechar enfermedad metastásica ovárica cuando los ovarios son pequeños, con afectación bilateral o multinodular, con implantes en la corteza e invasión linfovascular. La estadificación y el tratamiento quirúrgico es el mismo independientemente de si la enfermedad es primaria sincrónica o metastásica. En los casos de tumores sincrónicos primarios de ovario y endometrio el tratamiento se basa en la combinación de tratamientos recomendados para cada cáncer en función del estadio.
- Preservación de la fertilidad: En mujeres con CE estadio I y grado histológico 1 que deseen preservar la fertilidad pueden ser candidatas a tratamiento con progestágenos (acetato de megestrol), pero deben ser sometidas a un seguimiento muy estricto con biopsias periódicas e HSC y asumiendo que los resultados del análisis del grado histológico de las biopsias, en ocasiones, no se correlacionan con el grado histológico definitivo de la pieza quirúrgica.

- Terapia hormonal sustitutiva: No se ha realizado ningún estudio concluyente respecto a este punto, aunque algunos resultados apuntan a un uso fiable e individualizado del tratamiento en estadios IA G1⁹⁸.

1.8.2 Tratamiento Radioterápico

La Radioterapia (RDT), al igual que la cirugía, constituye un tratamiento locorregional, por lo que es fundamental conocer bien el drenaje linfático del aparato genital, así como sus relaciones con los órganos vecinos. En general, todos los cánceres ginecológicos siguen una diseminación ordenada y escalonada, tanto en lo que respecta al drenaje linfático y vascular, como a la afectación de órganos vecinos. El ovario constituye la excepción de los cánceres ginecológicos en este sentido.

Los estudios PORTEC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer)⁹⁹ y del GOG (Gynecologic Oncologic Group) LAP2¹⁰⁰, mostraron la eficacia de la RDT, como tratamiento adyuvante, en el control local pélvico y vaginal del CE; reduciendo en más del 50% la tasa de recidivas locales. Aun así, no hubo aumento de la SG.

Su principal inconveniente es la toxicidad de órganos vecinos, con afectación intestinal y vesical.

En cuanto a la técnica, hay dos tipos de tratamiento radioterápico que habitualmente se combinan:

- **BRAQUITERAPIA (BT) o RDT INTRACAVITARIA**: Tiene como objetivo irradiar la enfermedad central (órganos ginecológicos y parametrios en su porción proximal). Es la técnica indicada para aquellas pacientes del grupo de riesgo intermedio-alto. Permite un mejor control de la enfermedad local ya que el 75% de las recidivas son vaginales.
Si se trata de BT exclusiva la dosis es aproximadamente 50 Gy. Cuando se combina con Radioterapia Externa la dosis final estará entre 70-80 Gy.

- **RADIOTERAPIA EXTERNA (RTE)**: Indicada en pacientes con afectación ganglionar y estadios avanzados. Para tratar las cadenas ganglionares paraaórticas se emplea la RDT con ampliación del campo, que sustituye a la RDT abdominal completa, con gran toxicidad.

Las **dosis empleadas**, en general, en la RTE son las siguientes:

- En la enfermedad microscópica: 45-50.4 Gy.
- Si existe afectación de parametrios: se administrará una sobreimpresión hasta completar 55-60 Gy.
- En el caso de afectación linfática, para la enfermedad microscópica en pelvis 50-55 Gy y en paraaórticos 45 Gy; y para la enfermedad macroscópica pélvica 60-66 Gy y la paraaórtica 50-55Gy.

*El fraccionamiento recomendado en todos los casos es de 1,8-2 Gy/sesión, 5 sesiones/semana.

La indicación de RDT en el CE viene dada atendiendo principalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía [**algoritmo 1 y 2**].

1.8.3 Tratamiento Quimioterápico

Está indicado en esquema secuencial en pacientes con alto riesgo de recidiva a distancia⁶:

- Estadio IB G3
- Estadio II G3
- Estadio IIIA/IIIB
- Histología tipo 2

En estadios IIIC y IV, debe ser el tratamiento adyuvante de elección, seguido o no de RDT. Se pueden aplicar diversos esquemas farmacológicos, aunque todos incluyen taxano con platino.

Su indicación es clara en las pacientes de alto riesgo, descritas anteriormente. Recientemente se ha mostrado la posibilidad de mejora de supervivencia global en pacientes de riesgo intermedio alto, con el uso de RDT-QT concomitante.

1.8.4 Tratamiento Hormonal

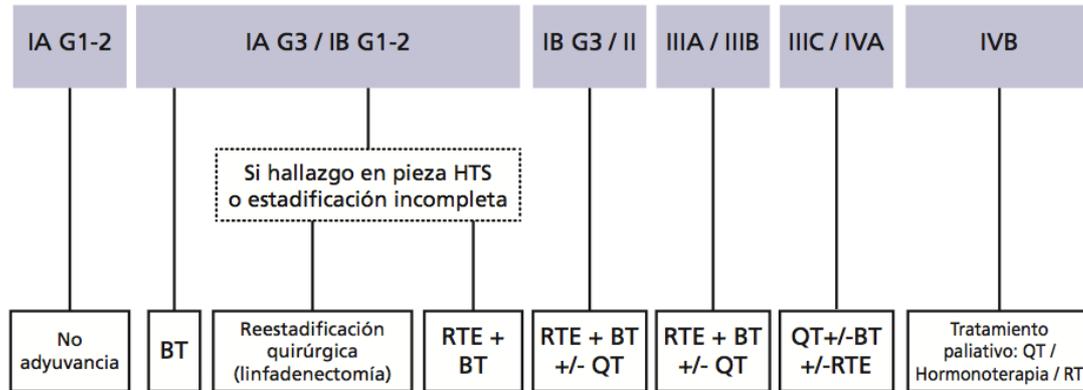
El tratamiento hormonal se basa en la hormonodependencia de ciertos tumores en sus procesos de crecimiento, diferenciación y desarrollo celular. En casos de tumores bien diferenciados la presencia de receptores hormonales llega al 70%, es de alrededor del 55% en los moderadamente diferenciados, y de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

No existe indicación de esta terapia como tratamiento adyuvante en el CE. Sí tiene utilidad en el tratamiento conservador de la enfermedad, y como primera elección en pacientes inoperables y en el tratamiento de la recidiva de tumores bien diferenciados y con receptores hormonales positivos.

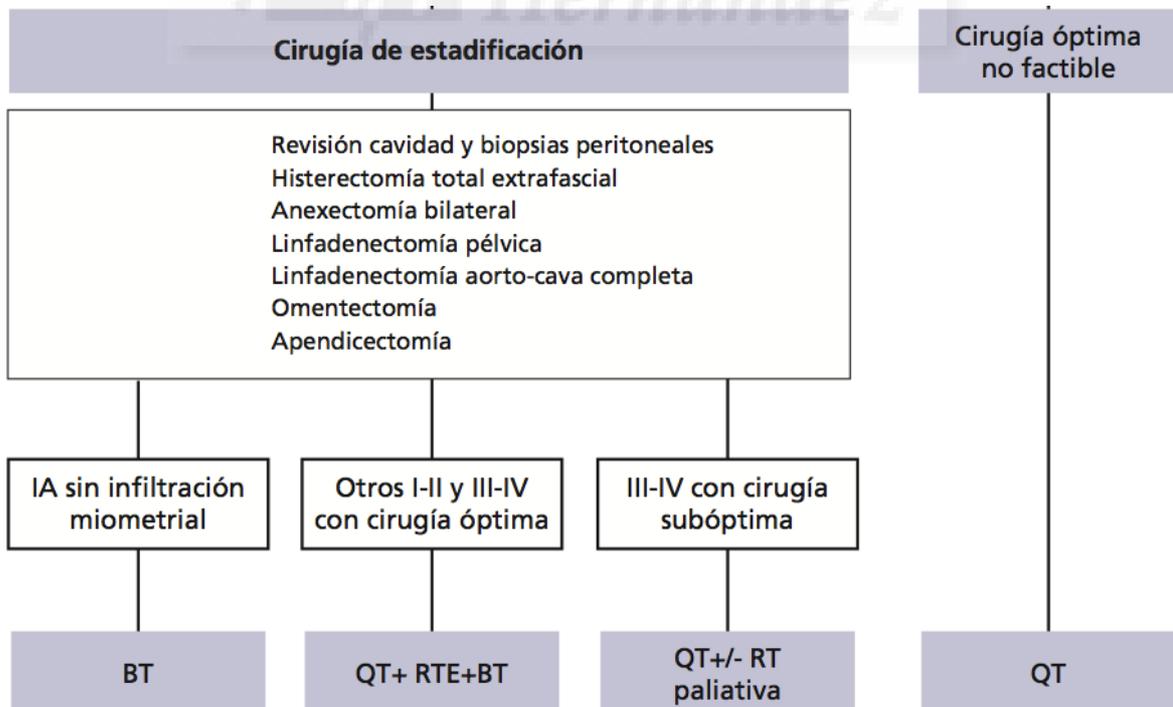
Pautas recomendadas⁶:

- Acetato de medroxiprogesterona: 100-200 mg al día vía oral o 500-1.000mg semanales vía intramuscular (de elección).
- Acetato de megestrol: 80mg, 2-3 veces al día vía oral.
- TMX 20mg al día o análogos de la GnRH (como alternativa).

Algoritmo 1: Tratamiento complementario del CE tipo 1 según estadios FIGO⁶.
(Evidencia 1C. Consenso E).



Algoritmo 2: Tratamiento del CE tipo 2 (seroso, células claras)⁶. (Evidencia 1C. Consenso E).



1.8.5 Tratamiento en caso de diagnóstico posthisterectomía

Tal como aparece en el **algoritmo 1**, no es infrecuente que podamos obtener un diagnóstico de CE en una paciente a la que se realizó histerectomía por patología benigna. En estos casos, si aparece una lesión de grado histológico 3, invasión > 50% del miometrio o afectación del espacio linfovascular, se propondrá la realización de nueva cirugía para completar la estadificación o se aplicará RTE.

1.9 PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Las tasas de curaciones de mujeres tratadas de CE a los 5 años son altas, ya que se suele diagnosticar precozmente en la mayoría de las pacientes y suelen ser tumores de histología favorable⁷⁶. El estadio I tiene tasas de curación en general de un 85%, 75% para estadios II, 45% para estadios III y es de un 25% para estadios IV. Dentro del estadio I, cabe resaltar que existe una marcada diferencia dependiendo del grado de diferenciación, pasando de 95% de curación en IA G1, a 42% en IB G3¹⁰¹. En los tipos histológicos desfavorables, encontramos menores porcentajes de curación; incluso en pacientes con cirugía completa, sin afectación ganglionar y estadio I, podemos esperar una supervivencia global en torno al 60-70%¹⁰².

Por desgracia, no hay estudios controlados que avalen el seguimiento, ni que estos controles mejoren la supervivencia de las pacientes⁶. Sin embargo, hay autores que defienden que las pruebas de imagen más sofisticadas como el PET-TAC, tendrán gran relevancia en la detección de recidivas de la enfermedad desapercibidas con las pruebas radiológicas habituales¹⁰³.

Se recomienda diferenciar el seguimiento en función de grupos de riesgo y subtipos histológicos (aunque estas directrices se basan en reuniones de grupos de expertos).

SEGUIMIENTO DEL CE TIPO 1 DE BAJO RIESGO DE RECIDIVA⁶

- Exploración física (*): Incluyendo valoración de la pelvis con tacto vaginal y/o rectal.
- Ecografía transvaginal (*).
- Toma de citología de cúpula vaginal (*).
 - * Se realizará con periodicidad semestral los primeros 2 años y anual hasta completar 5 años.
- Analítica completa (+): No es necesario incluir la determinación de Ca 125 en el seguimiento de lesiones de bajo riesgo.
 - + Se realizará con periodicidad anual.

Otras pruebas más específicas como Radiografía de Tórax o TAC se solicitarán sólo en función de hallazgos clínicos.

A partir del 5º año de seguimiento, se realizará control clínico habitual o alta del proceso.

En el caso de la ecografía transvaginal y la citología de cúpula, aunque se trata de pruebas que se realizan de forma rutinaria en muchos centros, no existe evidencia de su utilidad en el diagnóstico de la recidiva; por lo que, según la decisión de cada centro, puede obviarse su realización en el seguimiento de las pacientes.

SEGUIMIENTO DEL CE TIPO 1 DE RIESGO INTERMEDIO O ALTO DE RECIDIVA Y DE TIPO 2⁶

- Exploración física (*): Incluyendo valoración de la pelvis con tacto vaginal y/o rectal.
- Ecografía transvaginal (*).
- Toma de citología de cúpula vaginal (*).
 - * Se realizará con periodicidad trimestral-semestral los primeros 2 años y semestral-anual hasta completar 5 años.
- Analítica completa (+): Incluir Ca 125 en seguimiento de estadios avanzados y de tipo 2.
 - + Se realizará con periodicidad anual.

Otras pruebas más específicas como Radiografía de Tórax anual o TAC bienal se solicitarán en el seguimiento de los estadios avanzados.

A partir del 5º año de seguimiento se realizará control clínico habitual.

En el caso de la ecografía transvaginal y la citología de cúpula, aunque se trata de pruebas que se realizan de forma rutinaria en muchos centros, no existe evidencia de su utilidad en el diagnóstico de la recidiva; por lo que, según la decisión de cada centro, puede obviarse su realización en el seguimiento de las pacientes.

1.10 RECIDIVA

En alrededor de un 2-3% de las pacientes con estadio I de bajo riesgo aparecerá una recidiva local¹⁰⁴. Este porcentaje aumenta considerablemente a mayor estadio de la enfermedad, un 40% en pacientes con estadio IIIC¹⁰⁵ y el 59% en los estadios IV¹⁰⁶. Si bien, es cierto que existen otros factores que ya se han mencionado con anterioridad, que están implicados tanto con el pronóstico como con el riesgo de recidiva, tales como el grado histológico. Así, los estadios IB G3 tienen un riesgo aumentado de metástasis extrapélvicas¹⁰⁷.

Debemos informar a la paciente de los **posibles signos de recidiva**, tales como sangrado genital, aparición de una masa en región pélvica, distensión abdominal persistente, dolor local persistente en la región pélvica, cansancio, estreñimiento persistente de nueva aparición y pérdida de peso inexplicada.

El **tratamiento de las recidivas** dependerá del lugar donde se produzcan y de los tratamientos que se hayan efectuado con anterioridad. El 75% de las recurrencias aparecen en los tres primeros años de seguimiento y son recidivas locales; se producen en la pelvis, siendo la vagina y la cúpula vaginal los sitios más habituales (el 25% de las recidivas se producen en el muñón vaginal), y el porcentaje de recidiva local es menor en aquellas pacientes con antecedente de RDT previa. Las metástasis extrapélvicas son peritoneales, ganglionares o en órganos a distancia (generalmente pulmón y riñón); y están relacionadas principalmente con estadios IV de la enfermedad.

- En los tumores tipo 1, el tratamiento de la recidiva vendrá marcado por tres factores: recidiva local o a distancia, tratamiento radioterápico previo y estado físico de la paciente.

- En los tipo 2 se debe individualizar cada caso, asemejándose el protocolo terapéutico al aplicado en las recidivas del cáncer epitelial de ovario.

En la **tabla 13** se describen las posibilidades terapéuticas de la recidiva del CE tipo 1.

Tabla 13: Posibilidades terapéuticas de la recidiva del CE tipo 1⁶. (Evidencia 1C. Consenso E).

LUGAR DE RECIDIVA	RECOMENDACIÓN	ALTERNATIVAS	
LOCAL			
Irradiación previa	Citorreducción quirúrgica (incluyendo exenteración pélvica) seguida de RDT en base a valoración individual.	Citorreducción quirúrgica y en caso de márgenes positivos, combinado con RDT intraoperatoria.	Reirradiación paliativa.
Sin irradiación previa	RDT pélvica y/o BT.	Citorreducción quirúrgica (incluyendo exenteración pélvica) seguida de RDT y/o tratamiento sistémico en base a valoración individual.	En caso de tumores grandes irresecables: neoadyuvancia o quimioterapia de inducción seguido de cirugía y/o RDT.
REGIONAL PÉLVICA			
Irradiación previa	Citorreducción quirúrgica si la enfermedad es completamente resecable.	Citorreducción quirúrgica seguida de RDT intraoperatoria o combinación de cirugía y RDT si no queda enfermedad residual o es sólo microscópica.	
Sin irradiación previa	RDT pélvica con o sin citorreducción quirúrgica previa.	Cirugía de citorreducción extensa si la lesión parece totalmente resecable.	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o RDT.
ABDOMINAL O PERITONEAL	Tratamiento sistémico con o sin cirugía citorreductora y/o RDT.	Citorreducción quirúrgica con o sin HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica).	
A DISTANCIA	Tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia).	Tratamiento sistémico (quimio u hormonoterapia) con o sin metastasectomía o RDT local.	RDT o cirugía paliativas.





2. JUSTIFICACIÓN



El cáncer de endometrio es la primera causa de cáncer ginecológico en nuestro medio y la segunda causa de muerte por cáncer genital. El manejo terapéutico del CE se ha convertido en la actividad asistencial más frecuentemente desarrollada por los diferentes grupos multidisciplinares de la ginecología oncológica en los países desarrollados.

Es la neoplasia maligna ginecológica que más se diagnostica en el mundo occidental, y se ha visto incrementada su incidencia y mortalidad en las últimas tres décadas. A pesar del aumento de casos, es el cáncer ginecológico de mayor tasa de curación, debido sobre todo al diagnóstico temprano, ya que en un 75% de las pacientes aparece clínica de metrorragia en estadios iniciales.

La elevada prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio nos obliga a tener mayores conocimientos sobre su biología, pronóstico y tratamiento.

El tratamiento primario del CE es quirúrgico, con finalidad tanto terapéutica como de estadificación. Tradicionalmente, la cirugía se realizaba mediante LPT media supra-para-infraumbilical, con exploración quirúrgica de la cavidad abdominal, toma de muestra de líquido peritoneal para citología, histerectomía total con doble anexectomía, extirpación de cualquier lesión sospechosa y linfadenectomía pélvica bilateral y/o paraaórtica.

Algunos autores, a lo largo de los últimos años han demostrado la superioridad de la laparoscopia en comparación con la laparotomía en la histerectomía por enfermedad benigna. Con los avances en cirugía oncológica, se intentó buscar también en la LPC una alternativa igual de efectiva que la cirugía convencional para el cáncer endometrial, pero con menor morbilidad.

Magriñá y su grupo⁹⁰ fueron unos de los primeros en comunicar el uso de la LPC en la cirugía de los tumores endometriales, y desde entonces se han publicado algunos artículos que han descrito sus ventajas y la han comparado con la cirugía laparotómica.

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE EL TEMA

Existen en la literatura algunos estudios retrospectivos que han comparado la combinación de cirugía laparoscópica y vaginal con la laparotómica en la neoplasia de endometrio, con resultados equiparables en cuanto a supervivencia, tiempo libre de enfermedad y adecuada estadificación quirúrgica¹⁰⁸⁻¹¹²

Sin embargo, la cirugía laparoscópica del CE es aún realizada por pocos especialistas. Sigue originando controversias en cuanto a su eficacia y seguridad. Existen dudas acerca de si la disección de los ganglios linfáticos se realiza en número suficiente de forma que permitan una correcta estadificación del tumor. Además, la duración del acto quirúrgico es mayor, lo que podría traducirse en mayores complicaciones intra y postoperatorias. Por otro lado, se han descrito casos de metástasis en el lugar de entrada del material quirúrgico en algunas cirugías oncológicas realizadas mediante técnicas laparoscópicas¹¹³⁻¹¹⁵.

Teniendo en cuenta que el tratamiento quirúrgico del CE es una terapia aplicada con intención curativa en una enfermedad maligna, es imprescindible conocer si la técnica laparoscópica ofrece al menos los mismos resultados a largo plazo que la LPT en concepto de supervivencia e intervalo libre de enfermedad (ILE).

En los cinco últimos años se han publicado los resultados de cuatro ensayos clínicos randomizados (ECR), desarrollados en centros oncológicos de referencia internacional: el del grupo holandés de Mourits y colaboradores¹¹⁶, el del grupo australiano con el ensayo The Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium (LACE)^{117,118}, el ensayo estadounidense del Gynecologic Oncologic Group (GOG) LAP2^{119,120}, y el del grupo chino de Lu y colaboradores¹²¹. También son de relevancia los trabajos de Palomba¹⁰⁸ y Zullo^{122,123}, cuyos resultados están recogidos en el metaanálisis del grupo de Zhang et al¹²⁴.; y los metaanálisis de Palomba¹²⁵ y Zullo¹⁰⁹, de 2009 y 2012 respectivamente. También Malzoni en 2008 publicó un estudio prospectivo con estadios I¹²⁶.

En general, estos estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia e intervalos libres de enfermedad comparando ambas técnicas. Si bien, el tiempo operatorio suele ser mayor en la vía LPC, hay una menor pérdida hemática y menor estancia hospitalaria, con una tasa de complicaciones similar en ambas técnicas.

Al mismo tiempo que se fueron desarrollando estos estudios, en nuestro Hospital, desde el año 2004 se introdujo el uso de la LPC en el tratamiento de las pacientes diagnosticadas de CE. Unos años después, una vez que la curva de aprendizaje se ha completado, que la técnica está ampliamente desarrollada y pormenorizada, y que hay una perspectiva de años de seguimiento, hay justificación suficiente para diseñar un estudio clínico en el que se analicen nuestros resultados, comparando la técnica laparoscópica frente a la laparotómica.







3. HIPÓTESIS



La laparoscopia es una técnica mínimamente invasiva pero permite realizar los mismos gestos quirúrgicos que la laparotomía en pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio. En consecuencia, habrá mejores resultados en las pacientes operadas por laparoscopia.







4. OBJETIVOS



4.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar los resultados en cuanto a supervivencia global, intervalo libre de enfermedad y complicaciones de las pacientes con cáncer de endometrio tratadas y estadificadas mediante abordaje laparoscópico frente a las tratadas y estadificadas mediante abordaje laparotómico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar los datos quirúrgicos de las pacientes tratadas mediante cirugía laparoscópica frente a las tratadas mediante abordaje laparotómico en términos de: tiempo operatorio, sangrado quirúrgico, necesidad de transfusión intraoperatoria, y complicaciones intraoperatorias.
- Comparar la estancia media hospitalaria de las pacientes tratadas mediante laparoscopia frente a laparotomía, así como la necesidad de analgesia con opiáceos y la valoración por el personal de enfermería de la demanda de asistencia.
- Comparar los resultados a largo plazo en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia.





5. MATERIAL Y MÉTODOS



5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo de pacientes diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de cáncer de endometrio en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Alicante desde el año 1998 hasta 2009.

Independientemente de la vía de abordaje quirúrgico, el tratamiento siempre incluyó los siguientes procedimientos:

- Lavado peritoneal para estudio citológico.
- Oclusión tubárica bilateral.
- Histerectomía total extrafascial con salpingooforectomía bilateral.
- Exéresis de cualquier lesión peritoneal o abdominal sospechosa.

Se realizó muestreo linfático pélvico en todas las pacientes tratadas por laparoscopia y sólo en algunos casos de las tratadas por laparotomía.

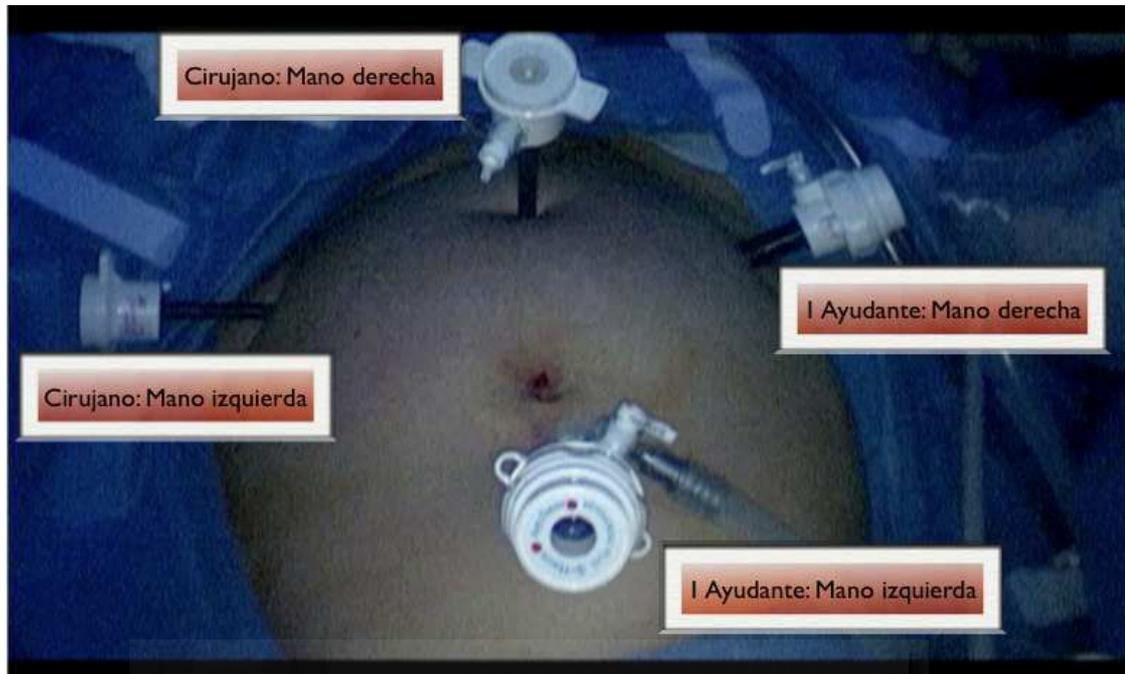
En el análisis se utiliza la nueva estadificación FIGO de 2009⁶ [tabla 8].

Las pacientes cuya cirugía fue convertida de laparoscopia a laparotomía, independientemente de su causa, se han incluido en el grupo tratado por laparoscopia. Es decir, se ha tenido en cuenta para la inclusión en cada grupo el criterio de intención de tratar.

Para la realización del tratamiento mediante LPC en nuestro servicio, la técnica es la siguiente:

Habitualmente, el cirujano se sitúa a la izquierda de la paciente y el ayudante a la derecha. Se utilizan: 2 trócares de 10 mm (umbilical para la introducción de la óptica y en FID) y y otros 2 de 5 mm, localizadas en FII y supraumbilical [figura 3]. El neumoperitoneo se realiza habitualmente con aguja de Veress umbilical, supraumbilical o en el punto de Palmer, dependiendo de cada caso. Sólo en excepcionales situaciones se ha utilizado el trocar de Hasson.

Figura 3: Colocación de los trócares¹²⁷.



Previo a la realización del neumoperitoneo y colocación de los trócares, se ha colocado en todos los casos el manipulador uterino modelo Clermont-Ferrand [figura 4].

Figura 4: Manipulador uterino modelo Clermont-Ferrand¹²⁷.



Tras la inspección de la cavidad, toma de lavado peritoneal para estudio citológico, y oclusión tubárica bilateral mediante coagulación bipolar, se procede a la realización de la linfadenectomía pélvica. El ayudante realiza una tracción contralateral del útero para tensar el ligamento redondo y desplegar la zona peritoneal triangular sobre la que se va a realizar la incisión (ligamento redondo, pedículo ovárico y músculo psoas). Se secciona el peritoneo desde la parte media del ligamento redondo (base del llamado triángulo pélvico) hasta la bifurcación de la arteria ilíaca común (vértice del triángulo). En esa zona debe tenerse en cuenta la proximidad del uréter y de los vasos ováricos, a fin de evitar lesiones.

La disección se inicia sobre la arteria ilíaca externa y las zonas contiguas del músculo psoas, intentando respetar el nervio genitofemoral que discurre por encima del vientre muscular. Mediante una disección roma se va separando el tejido adiposo ganglionar de las estructuras vasculares, hasta conseguir la completa liberación del paquete linfático de los vasos ilíacos externos. Posteriormente, se procede a abordar la fosa obturatriz, cuya disección discurre entre la arteria vesical superior y la vena ilíaca externa, teniendo como límite caudal el nervio obturador. Para ello, desde debajo del ligamento redondo se tracciona el paquete graso, obteniendo la justa tensión para la disección lateral de la vena ilíaca externa, procediendo caudal y medialmente hasta identificar el nervio obturador en el fondo de la fosa. A continuación, se realiza la misma maniobra desde el plano medial, marcado por la arteria vesical superior. Con ello, el tejido movilizado entre ambas maniobras queda listo para su tracción, disección y extracción, incluido el paquete linfático obturador e ilíaco interno **[figura 5]**.

Los límites de la linfadenectomía pélvica serían los siguientes:

- Craneal: hasta el entrecruzamiento de la arteria ilíaca común con el uréter.
- Caudal: hasta la vena ilíaca circunfleja profunda o hacia el canal inguinal.
- Medial: hasta la arteria ilíaca interna y su continuación, la arteria umbilical.
- Inferior: hasta el nivel del nervio obturador.

Figura 5: Resultado final de la linfadenectomía pélvica izquierda por LPC.

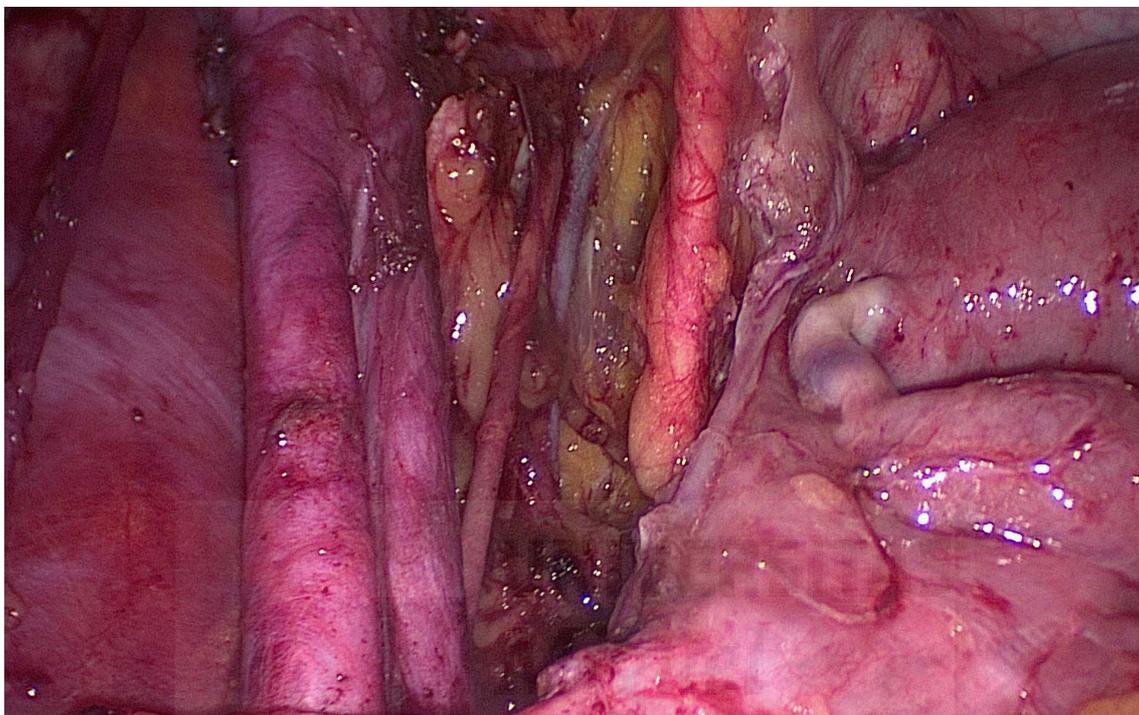


Imagen cedida por Dr. O. Piñero

La extracción del tejido linfograso se realiza en una bolsa por el trócar de 10 mm de FID o a través de la vagina después de la histerectomía.

A continuación, se realiza la histerectomía total con doble anexectomía. Se coagula, con corriente bipolar, y secciona el ligamento redondo izquierdo, para después disecar el peritoneo vesical lateral. A continuación se realizan los mismos pasos en el lado derecho y la apertura del espacio vésico-uterino. Se coagula y secciona el ligamento infundibulopélvico, la hoja posterior del ligamento ancho y los ligamentos úterosacos bilateralmente. Se procede a continuación a la coagulación y sección de la rama ascendente de las arterias uterinas. La colpotomía se realiza con energía monopolar y se extrae el útero por la vagina. El cierre de la vagina se realiza con puntos sueltos con sutura de reabsorción retardada del número 1, fijando los ligamentos úterosacos a la cúpula vaginal y con anudado extracorpóreo [figura 6].

Figura 6: Resultado final del tratamiento del CE por LPC.

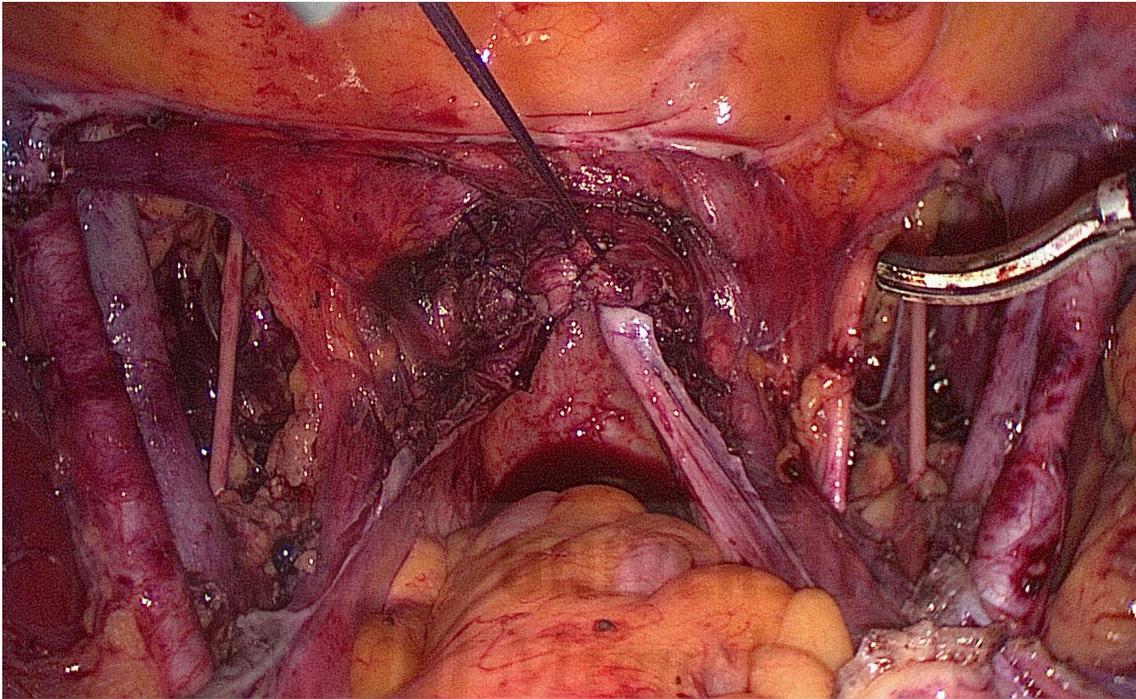


Imagen cedida por Dr. O. Piñero

Las técnicas para la linfadenectomía pélvica e histerectomía total con doble anexectomía por LPT fueron similares a las descritas por LPC. En todos los casos se realizó una LPT media supra-para-infraumbilical.

5.2 POBLACIÓN ESTUDIADA

Pacientes diagnosticadas y tratadas de un CE primario en el Hospital General Universitario de Alicante desde el año 1998 hasta 2009.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histológico de CE tratadas quirúrgicamente con intención curativa entre 1998 y 2009.
- Cualquier tipo histológico.
- Cualquier grado histológico.
- Cualquier estadio clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico como primera opción.
- Tratamiento quirúrgico realizado exclusivamente por vía vaginal.
- Pacientes en las que el diagnóstico de CE se obtuvo después de la realización de la cirugía por supuesta patología benigna.

Las pacientes fueron recogidas a través de los registros de tumores disponibles en el Servicio de Anatomía Patológica y Biobanco del Hospital así como en los registros de nuestro Servicio; y firmaron el consentimiento informado de Biobanco para el uso del material biológico para fines de investigación.

Se incluyeron un total de 147 pacientes, 70 intervenidas mediante laparotomía y 77 mediante abordaje laparoscópico. La gran mayoría de pacientes fueron diagnosticadas en estadios I, siendo el sangrado genital el síntoma principal.

El análisis descriptivo de la población incluida en el estudio se desarrolla más exhaustivamente en el apartado de resultados.

5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables evaluadas fueron especificadas en la hoja de recogida de datos, [Anexo 1], individualizada para cada paciente.

Se analizaron las siguientes variables, que se dividieron en 4 grupos:

- FILIACIÓN Y ANTECEDENTES (variables explicativas):
 - Número de registro (que sirvió como número de identificación exclusivo), filiación, número de historia clínica, edad.
 - Antecedentes personales de interés: menarquia, paridad, antecedentes médicos o quirúrgicos, antecedente de tratamientos hormonales y características de los mismos, y antecedente de algún tipo de cáncer previo.
 - Antecedentes familiares de algún tipo de cáncer, en especial de mama, colon, ovario y endometrio.

- HISTORIA ACTUAL TUMORAL (variables explicativas):
 - Sintomatología antes del diagnóstico, como metrorragia o dolor.
 - Datos ecográficos: grosor endometrial, sospecha de afectación miometrial >50%, así como de afectación cervical.
 - Realización o no de HSC y hallazgos: como la sospecha de afectación cervical o si la afectación de la cavidad endometrial es localizada o difusa.
 - Estudio de extensión previo al tratamiento (técnica y resultados) y marcadores tumorales.

- CIRUGÍA (variables de resultado):
 - Vía de abordaje utilizado: LPT o LPC (tanto abordaje exclusivamente laparoscópico como vaginal asistido por LPC).
 - Variables del tratamiento quirúrgico: preparación intestinal previa, realización de linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica y número de ganglios obtenidos, tiempo quirúrgico, estimación del sangrado o diferencial de

Material y métodos

hemoglobina, necesidad de transfusión intraoperatoria, descripción de complicaciones intraoperatorias si las hubo y necesidad de conversión a LPT en los abordajes laparoscópicos.

- Variables del postoperatorio: necesidad de analgesia con opiáceos, días de estancia hospitalaria postoperatoria, valoración por enfermería de la demanda de asistencia, descripción de complicaciones postoperatorias inmediatas (haciendo hincapié en las infecciosas y hemorrágicas).

- TUMOR (variables explicativas):
 - Tipo histológico y estadio según clasificación FIGO 2009.
 - Grado de diferenciación histológico y nuclear.
 - Descripción de los tratamientos adyuvantes administrados.

- SEGUIMIENTO (variables de resultado):
 - Fecha de última visita a consulta de Ginecología Oncológica.
 - Tiempo transcurrido desde la cirugía y estado de la paciente: viva sin recidiva, viva con recidiva, muerte por recidiva o muerte por otra causa.
 - En el caso de que se haya producido recidiva, se especifica la fecha en que se diagnostica.

Para la ordenación y registro de las variables de cada caso se construyó una base de datos con el programa informático *Microsoft Access*, para ser posteriormente analizada con el paquete informático IBM SPSS versión 15.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se trasladó al paquete informático IBM SPSS versión 15 en castellano, donde se realizó todo el trabajo estadístico.

ETAPAS DEL ANÁLISIS Y ESPECIFICACIONES.

- 1- Descriptivo global de los datos clínicos y analíticos basales representados por todas las variables de resultado.
 - a. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con la media y desviación típica.
 - b. Las variables cuantitativas no paramétricas se describieron con la mediana como medida de centralización y los percentiles 25 y 75 como medidas de dispersión.
 - c. Las variables cualitativas se describieron mediante la frecuencia: porcentaje y número.
- 2- Para comparar las variables explicativas y de resultado entre los grupos de trabajo se siguieron los siguientes criterios:
 - a. La comparación de las variables cualitativas entre ambos grupos se realizó mediante el test estadístico de la Chi Cuadrado.
 - b. Las variables cuantitativas no paramétricas se compararon utilizando el test U de Mann-Whitney.
 - c. La edad, que fue la única variable de distribución normal (paramétrica), se comparó mediante el test de la T de Student.
- 3- Se consideró que las diferencias o asociaciones no eran debidas al azar si el valor de p era menor de 0,05.
- 4- La magnitud de la asociación estadística de las variables cualitativas se midió mediante el Riesgo Relativo (Intervalo de confianza 95%)
- 5- Los resultados a largo plazo en términos de mortalidad y morbilidad se midieron estableciendo las gráficas de supervivencia global y de intervalo libre de enfermedad en los distintos grupos de trabajo mediante el método de Kaplan-Meier.

5.5 ÁMBITO DE ESTUDIO Y PLAN DE TRABAJO

El Hospital General Universitario de Alicante es un centro sanitario de tercer nivel que cuenta con 820 camas hospitalarias y da cobertura a una población superior a los 276.000 habitantes. Se trata de un centro docente, con programa de formación de residentes en la especialidad que participan en los procedimientos quirúrgicos y actividades asistenciales.

En el Servicio de Obstetricia y Ginecología se diagnostican y tratan una media de 25 casos al año de CE, lo que supone alrededor de un 12% de todos los cánceres ginecológicos si incluimos también el cáncer de mama. Excluyendo este último, constituye la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y tratada en nuestro departamento de salud, con alrededor de un 40% de los cánceres. En el período de años que abarca este estudio (1998-2009) la incidencia fue de 306 casos [tabla 14].



Tabla 14: Casuística de neoplasias del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Alicante

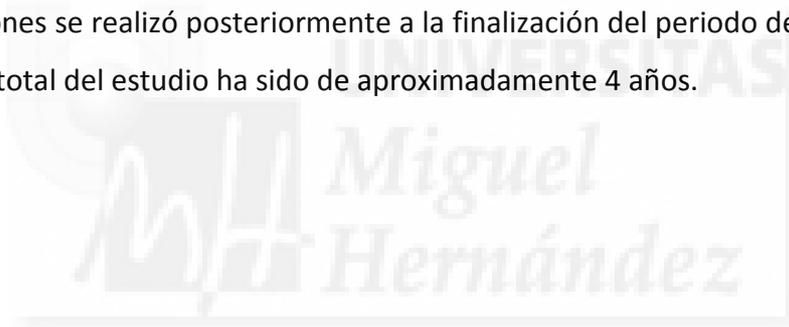
	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	T.	% T	%
Ca. Mama	102	125	124	126	136	142	155	136	165	231	181	179	1802	70,81	
Ca. Endom.	15	21	13	24	26	35	33	19	25	24	37	34	306	12,02	41,18
Ca. Ovario	11	16	18	11	13	18	22	15	26	16	25	27	218	8,57	29,34
Ca. Cérvix	15	6	10	8	14	21	6	14	9	9	10	8	130	5,11	17,51
Ca. Vulva	2	4	4	8	2	1	8	1	1	2	4	2	39	1,53	5,25
Sar. Utero	2	1	1	1	2	2	3	-	1	-	1	-	14	0,55	1,89
Ca. Vagina	2	1	1	-	-	2	-	-	-	1	2	-	9	0,35	1,21
Ca. Trompa				1	-	1	1	-	-	-	-	-	3	0,12	0,40
Otros	4	5	-	1	1	1	1	3	-	-		2	18	0,70	2,42
Recidivas											3	-	3	0,12	0,40
Metastásicos											3	-	3	0,12	0,40
TOTAL	153	179	171	180	194	223	229	188	227	283	266	252	2545	100	100

Material y métodos

El estudio se inició en junio de 2010, con la selección de pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de endometrio en nuestro servicio. Las historias clínicas de esas pacientes se revisaron para obtener los datos de las variables anteriormente descritas. Desde 1998 hasta 2004, la vía de abordaje fue exclusivamente laparotómica. Y es a partir de ese año, cuando la vía laparoscópica se empieza a introducir en nuestro servicio, dándose paulatinamente preferencia a esta vía frente a la laparotómica.

Se decidió analizar el seguimiento al menos durante 5 años a todas las pacientes con el fin de identificar diferencias en la supervivencia global, intervalo libre de enfermedad, recidivas o complicaciones del tratamiento.

El análisis de los datos definitivos, con el estudio estadístico y la redacción de las conclusiones se realizó posteriormente a la finalización del periodo de seguimiento. La duración total del estudio ha sido de aproximadamente 4 años.





6. RESULTADOS



6.1 DESCRIPTIVO GLOBAL DE LA SERIE

FILIACIÓN

Se incluyeron 147 pacientes diagnosticadas de CE, cuya edad media al diagnóstico fue de 64,24 años ($DE \pm 10,6$). La edad de la menarquia fue de 12 años (p25-p75: 11-13), y 51 la de menopausia (p25-p75: 48-53). El promedio de partos en estas pacientes fue de 2 (p25-p75: 2-4). El 20,40% (30) de las pacientes fueron nulíparas, mientras que el 79,59% (117) había tenido uno o más partos.

El número de pacientes usuarias de THS fue de 14, lo que supone un 9,52% del total. 6 pacientes habían llevado tratamiento con estroprogestágenos, 4 con tibolona y 4 con TMX.

En cuanto a patologías concomitantes, 28 de ellas eran hipertensas (32,7%) y 14 diabéticas (9,5%). 17 mujeres habían sido diagnosticadas de otro cáncer anteriormente (11,6%), el más frecuentemente referido fue el cáncer de mama, en 13 pacientes; 2 tenían antecedente de carcinoma basocelular, 1 de colon y 1 de tiroides. 31 pacientes tenían antecedentes familiares de neoplasia (21,11%), la mayoría de ellos fueron cánceres de endometrio y de mama.

El 14,3% de las pacientes incluidas en el estudio (21) tenía el antecedente de patología ginecológica previa. Los pólipos endometriales y los episodios de hipermenorreas fueron los más frecuentemente descritos.

El 38,8% de las pacientes (57) tenía algún antecedente quirúrgico; la mayoría, el 27,9% del total, sólo una intervención. La cesárea y la apendicetomía fueron los antecedentes quirúrgicos más frecuentes.

CLÍNICA Y TRATAMIENTO

El primer síntoma de estas pacientes, motivo por el cual consultaron, fue en la mayoría de los casos (89,8%), la metrorragia. 132 mujeres consultaron por este

Resultados

motivo, mientras que en 15 (10,2%) el diagnóstico se sospechó por el hallazgo ecográfico de engrosamiento endometrial en pacientes con leucorrea o asintomáticas.

El grosor endometrial medio por ecografía fue de 14mm en el momento del diagnóstico (p25-p75: 10-22). Se sospechó invasión miometrial >50% por ecografía en 52 pacientes (35% de los casos) e invasión cervical en 8 pacientes (5,4%).

Se realizó HSC en 94 mujeres (63,9%) para ayuda al diagnóstico. En el 18,4% de los casos, pese a haberse realizado HSC, el diagnóstico se obtuvo por biopsia endometrial con cánula de aspiración previa a la realización de la HSC. En cuanto a los hallazgos histeroscópicos, en un 47,3% de los casos el tumor estaba localizado en una porción del endometrio (44 pacientes), mientras que en el 52,7% (49 pacientes) la afectación era difusa. En 5 pacientes a las que se realizó HSC se sospechó afectación cervical (3,4% del total).

Se sospechó afectación a distancia en el estudio de extensión con TAC o RMN en 9 casos (6,1%), la mayoría de las veces, afectación ganglionar.

La hemoglobina media en el preoperatorio fue de 14 g/dl (p25-p75: 13-14) y el marcador tumoral Ca 125 tuvo un promedio de 10 UI/ml (p25-p75: 7-19).

Se administró algún tipo de preparación intestinal en 64 pacientes (43,5%). De ellas, la asociación de metronidazol, gentamicina y Fosfosoda® (fosfato disódico dodecahidratado y fosfato monosódico dihidrato) fue la más utilizada (39 pacientes). En 20 casos se administró eritromicina, neomicina y enema jabonoso.

El tratamiento primario fue laparoscópico en 77 de las pacientes, lo que supone un 52,4% del total, de las cuales 9 (6,1%) se realizaron mediante abordaje vaginal asistido por LPC. Se realizó laparotomía en 70 pacientes (47,6%).

Se realizó linfadenectomía pélvica en un total de 75 pacientes (51%).

La estimación del sangrado intraoperatorio se describió como escaso (72,8%), moderado (25,9%) y abundante (1,4%). Se requirió transfusión intraquirúrgica tan sólo en un caso de cirugía por LPT.

En cuanto a la tasa de complicaciones/dificultades intraoperatorias, ésta fue de un 8,16% (12 pacientes). La más frecuente fue el sangrado que requirió un esfuerzo hemostático mayor en 7 pacientes. Cabe mencionar que en 3 pacientes se produjo perforación uterina accidental con el uso del manipulador uterino en la cirugía laparoscópica, y en 3 casos también, la perforación accidental de un asa intestinal.

En lo que respecta a la estancia postoperatoria hospitalaria, un 40,8% (60 pacientes) requirieron analgesia con opiáceos durante el ingreso. El 29,9% de las pacientes postoperadas (44) reclamaron la asistencia del personal de enfermería por persistencia del dolor pese la analgesia pautada, siendo únicamente 9 mujeres las que reclamaron asistencia más de 3 veces.

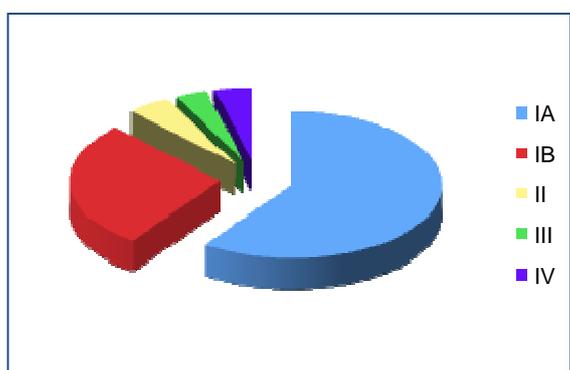
La estancia hospitalaria media fue de 5,7 días, mediana 5 (p25-p75: 3-7).

Se describieron complicaciones en el postoperatorio en 32 pacientes (21,8% del total). Las más frecuentes fueron la eventración (que se produjo en 6 casos) y el seroma/hematoma de herida abdominal (también en 6 pacientes). El hematoma de cúpula vaginal ocurrió en 5 casos. La cuarta en frecuencia fue la ITU, que se diagnosticó en 4 mujeres. El resto de complicaciones se dieron con menor frecuencia, entre las que destacan por su gravedad un TEP masivo con posterior éxitus, un cuadro de peritonitis y un caso de fracaso renal agudo.

TUMOR

En cuanto a la estadificación postquirúrgica, los porcentajes fueron los siguientes [gráfico 3]:

Gráfico 3: Distribución por estadios.

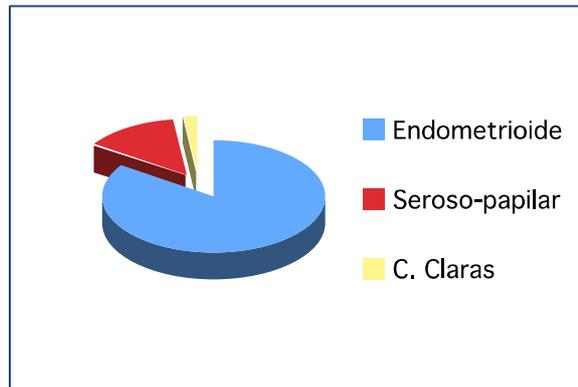


- Estadio IA: 88 pacientes (59,9%)
- Estadio IB: 41 pacientes (27,8%)
- Estadio II: 7 pacientes (4,8%).
- Estadio III: 5 pacientes (3,4%).
- Estadio IV: 6 pacientes (4,1%).

Resultados

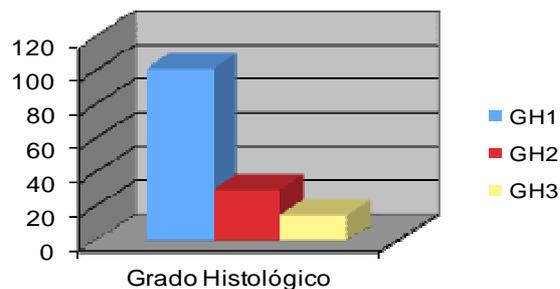
El tipo histológico más frecuentemente hallado fue el ADC endometriode (84,4%), en un total de 124 pacientes. El seroso-papilar apareció en segundo lugar, en 20 pacientes (13,6%) y el de células claras en tan sólo 3 (2%) [gráfico 4].

Gráfico 4: Tipos histológicos.



La mayoría de los tumores fueron bien diferenciados: en 101 pacientes (68,7%) el grado histológico fue 1; en 30 (20,4%) fue 2, y en 15 (10,9%) fue 3 [gráfico 5].

Gráfico 5: Grado histológico.



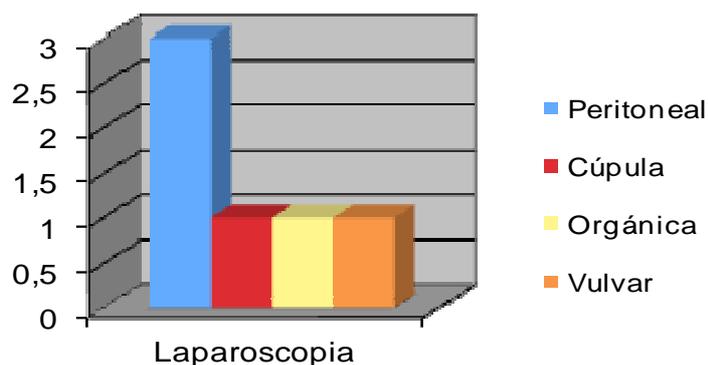
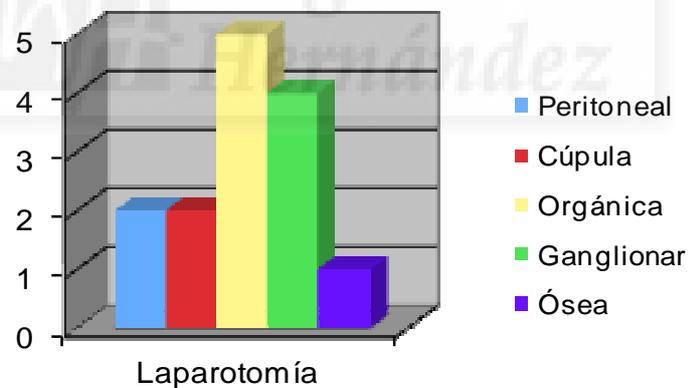
Recibieron RDT adyuvante un 37,4% de las pacientes (55 mujeres) y QT el 11,6% (17 pacientes).

SEGUIMIENTO

Durante el período de seguimiento, de 60 meses, se registraron 20 casos de recidiva-recaída tumoral (13,6%) y 12 muertes debidas al tumor (8,16%). Se perdieron 4 pacientes en el seguimiento, por trasladarse a otra ciudad y no acudir a los controles en nuestro hospital; dos de ellas estaban incluidas en el grupo de LPC y dos en el de LPT.

De los 20 casos de recidiva-recaída, 14 ocurrieron en el grupo de LPT y 6 en el grupo de LPC. De las recidivas en cirugía laparotómica, hubo 4 ganglionares, 5 metástasis orgánicas (3 en pulmón, 1 cerebral y 1 hepática), 2 casos de progresión peritoneal, 1 recidiva ósea y 2 en cúpula vaginal. En lo que respecta a la LPC, 3 recidivas fueron peritoneales, 1 en cúpula vaginal, 1 hepática y 1 vulvar [gráfico 6, tabla 15].

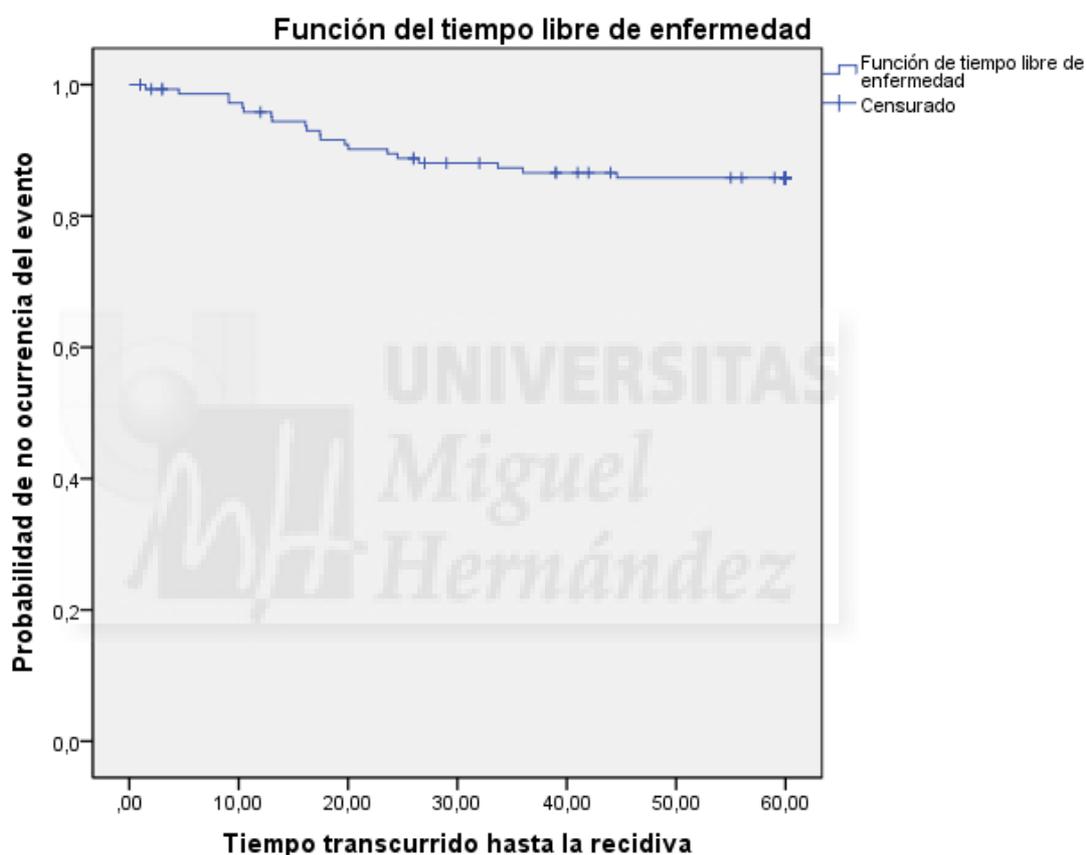
Gráfico 6: Localización de las recidivas.



Resultados

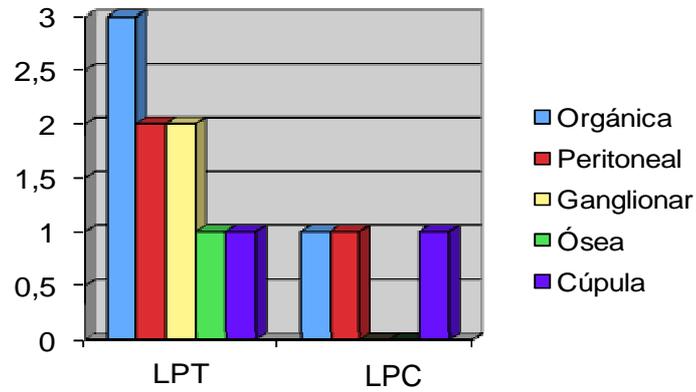
La probabilidad global de vivir sin recidiva tumoral tras los primeros 12 meses de seguimiento fue del 95,1%; a los 32 meses del 88,1% [gráfico 7].

Gráfico 7: Tiempo transcurrido hasta la recidiva.



De las 12 muertes documentadas por recidiva-recaída tumoral, 9 ocurrieron en las pacientes tratadas por LPT; de las cuales 2 sucedieron tras recidiva ganglionar, 3 por metástasis orgánicas (pulmón, cerebral y hepática), 2 por progresión peritoneal, 1 por metástasis ósea y 1 por recidiva en la cúpula. De las operadas por LPC, 1 falleció por recidiva en la cúpula, 1 por recidiva peritoneal y 1 por metástasis hepática [gráfico 8, tabla 15].

Gráfico 8: Localización de las recidivas asociadas a mortalidad.



La SG a los 12 meses fue del 96,5%, del 95,1% a los 30 meses; y del 91,3% a los 55 meses [gráfico 9].

Gráfico 9: Tiempo transcurrido hasta la muerte por recidiva.

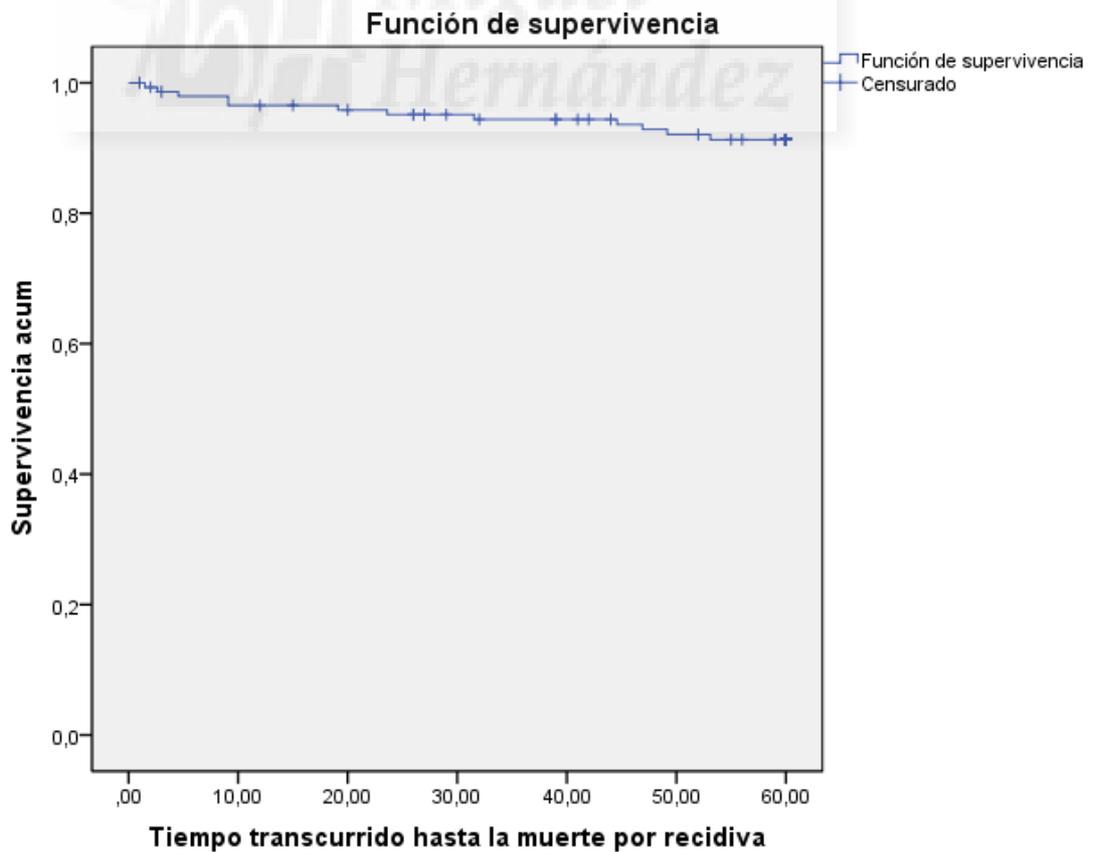


Tabla 15: Recidivas y muertes.

Nº REGISTRO	TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIO	EDAD	TIPO DE CIRUGÍA	TIEMPO HASTA LA RECIDIVA	TIEMPO HASTA LA MUERTE	TIPO DE RECIDIVA	ESTADO
1	ADC endometrioide	II	75	LPT	17 meses	19 meses	Ganglionar	Muere por recidiva
30	ADC seroso-papilar	II	77	LPT	2 meses	11 meses	Ganglionar	Muere por recidiva
42	ADC seroso-papilar	IIIC	54	LPT	9 meses	11 meses	Pulmonar	Muere por recidiva
54	ADC seroso-papilar	IB	67	LPT	13 meses	52 meses	Cúpula vaginal	Muere por recidiva
56	ADC endometrioide	IA	63	LPC	33 meses	60 meses	Progresión peritoneal	Vive con recidiva
61	ADC endometrioide	IB	61	LPC	17 meses	60 meses	Progresión peritoneal	Vive con recidiva
66	ADC seroso-papilar	IIIA	67	LPT	24 meses	25 meses	Cerebral	Muere por recidiva
71	ADC seroso-papilar	IA	73	LPC	13 meses	48 meses	Cúpula vaginal	Muere por recidiva
77	ADC endometrioide	IB	75	LPT	36 meses	60 meses	Pulmonar	Vive con recidiva
95	ADC seroso-papilar	II	86	LPC	9 meses	9 meses	Progresión peritoneal	Muere por recidiva
98	ADC seroso-papilar	IIIA	60	LPT	11 meses	11 meses	Hepática	Muere por recidiva

Nº REGISTRO	TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIO	EDAD	TIPO DE CIRUGÍA	TIEMPO HASTA LA RECIDIVA	TIEMPO HASTA LA MUERTE	TIPO DE RECIDIVA	ESTADO
106	ADC endometriode	IB	60	LPC	24 meses	27 meses	Vulvar	Muere por otra causa
119	ADC endometriode	IB	67	LPC	26 meses	30 meses	Hepática	Muere por recidiva
123	ADC seroso-papilar	IV	73	LPT	44 meses	44 meses	Progresión peritoneal	Muere por recidiva
124	ADC seroso-papilar	IA	52	LPT	10 meses	10 meses	Progresión peritoneal	Muere por recidiva
131	ADC endometriode	IB	80	LPT	36 meses	60 meses	Ganglionar	Vive con recidiva
133	ADC endometriode	IB	65	LPT	10 meses	58 meses	Ósea	Muere por recidiva
134	ADC endometriode	IB	51	LPT	19 meses	59 meses	Pulmonar	Muere por otra causa
142	ADC endometriode	IA	60	LPT	15 meses	17 meses	Ganglionar	Muere por otra causa

6.2 DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRABAJO Y ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD

Las 147 pacientes incluidas en el estudio se dividieron en dos grupos para el análisis principal del trabajo; las intervenidas mediante cirugía laparotómica (70) y las intervenidas por LPC (77). Al realizar el test de homogeneidad de grupos observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables explicativas; es decir, los grupos son homogéneos [tabla 16].

Tabla 16: Estudio de homogeneidad de los grupos.

	Laparoscopia (n=77)	Laparotomía (n=70)	p
Edad; Media \pm DE	65,2 \pm 11,5	63,2 \pm 9,7	0,275
IMC; Mediana (p25-p75)	32,1 (28-36,5)	34,2 (32-42)	0,107
Menarquia; Mediana (p25-p75)	12 (11-13)	12 (11-13)	0,609
Menopausia; Mediana (p25-p75)	50 (48-53)	51 (48-53)	0,244
Nº embarazos ; Mediana (p25-p75)	2 (2-4)	2 (1,5-3)	0,085
Partos; Mediana (p25-p75)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,187
Cirugía previa; Porcentaje (Número)	37,7 (29)	40,0 (28)	0,771

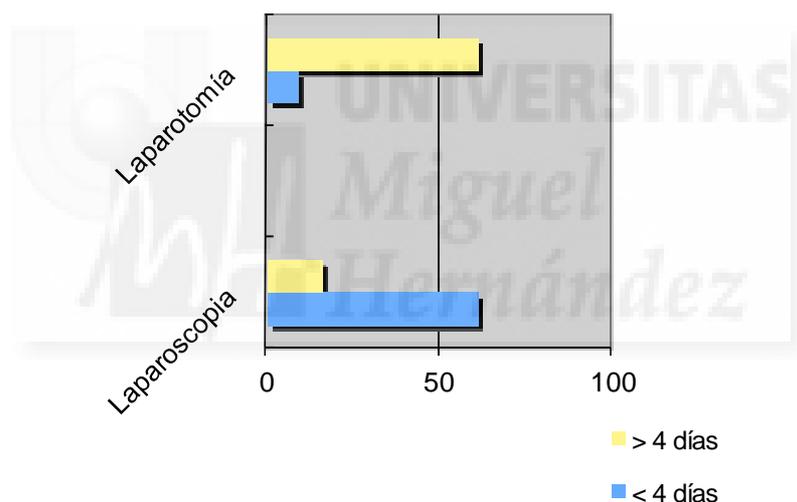
THS; Porcentaje (Número)	14,3 (11)	8,6 (6)	0,279
HTA; Porcentaje (Número)	35,1 (27)	30% (21)	0,513
D.M.; Porcentaje (Número)	6,5 (5)	12,9 (9)	0,189
Hb (mg/dl); Mediana (p25-p75)	14 (13-14)	14 (13-14)	0,615
Hematocrito; Mediana (p25-p75)	42 (40-44)	42 (40-44)	0,543
Ca125 (UI/ml); Mediana (p25-p75)	11 (7-19)	10 (6-20)	0,426
Ca199 (UI/ml); Mediana (p25-p75)	10 (4,2-27,7)	10 (6-20)	0,738
Metrorragia; Porcentaje (Número)	90,9 (70)	88,6 (62)	0,640
Grosor endometrial (ecografía); Mediana (p25-p75)	13 (10-20)	16 (10-24)	0,082
Sospecha invade miometrio (ecografía); Porcentaje (Número)	31,2 (24)	40 (28)	0,263
Se hizo HSC; Porcentaje (Número)	64,9 (50)	62,9 (44)	0,793
Localizado (HSC); Porcentaje (Número)	44 (22)	51,2 (22)	0,490
Estadio Ia; Porcentaje (Número)	66,2 (51)	52,9 (37)	0,213
Estadio Ib; Porcentaje (Número)	22,1 (17)	34,3 (24)	0,213
Estadio II-IV; Porcentaje (Número)	11,7 (9)	12,9 (9)	0,213

6.3 DIFERENCIAS A CORTO PLAZO

En el análisis comparativo entre ambos grupos de las variables quirúrgicas y postoperatorias, obtuvimos lo siguiente [tabla 17]:

Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor postoperatorio ($p=0,001$), demanda de asistencia por personal de enfermería ($p=0,029$), días de estancia hospitalaria ($p<0,001$) y estancia mayor de 4 días ($p<0,001$) [gráfico 10]. Todas estas diferencias fueron favorables a la vía laparoscópica; es decir, las pacientes operadas por LPC tuvieron menos dolor y menos estancia hospitalaria.

Gráfico 10: Estancia mayor de 4 días.



También encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo operatorio a favor de la LPT ($p<0,001$); la duración de la cirugía fue menor en este grupo.

El dolor postoperatorio fue de una intensidad que requirió analgesia de rescate con opiáceos en 27 de 70 pacientes intervenidas por LPT, lo que supone un 38,6% de éstas. De las intervenidas por LPC, este porcentaje fue de 14,3; es decir, 11 de 77. La demanda de asistencia por personal de enfermería se requirió en 27 de 70 pacientes del grupo de LPT (38,6%) frente a 17 de 77 en el grupo de LPC (22,1%). La estancia media hospitalaria para el grupo de LPT fue de 7 días (p25-p75: 5-8) y de 3 días en el

de LPC (p25-p75: 2-4). El tiempo quirúrgico medio en el grupo de LPC fue de 150 minutos (p25-p75: 120-180) y de 90 en el grupo de LPT (p25-p75: 70-120).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sangrado intraoperatorio, complicaciones intraoperatorias, diferencial de hemoglobina postoperatorio ni complicaciones postoperatorias.

Tabla 17: Variables quirúrgicas y de postoperatorio.

	Laparoscopia (n=77)	Laparotomía (n=70)	RR (IC95%)	p
Sangrado abundante; % (Número)	24,7 (19)	30 (21)	0,823 (0,484-1,397)	0,469
Tiempo quirúrgico; Mediana (p25-p75)	150 (120-180)	90 (70-120)		<0,001
Incidencias intraoperatorias; % (Número)	10,4 (8)	7,1 (5)	1,455 (0,499-4,238)	0,489
Complicaciones postoperatorias; % (Número)	19,5 (15)	25,7 (18)	0,759 (0,414-1,386)	0,366
Mucho dolor PO; % (Número)	14,3 (11)	38,6 (27)	0,370 (0,199-0,690)	0,001
Avisa a enferm; % (Número)	22,1 (17)	38,6 (27)	0,572 (0,343-0,956)	0,029
Diferencia Hb; % (Número)	1,7 (1-2,4)	1,8 (1-2,3)		0,54
Estancia; Mediana (p25-p75)	3 (2-4)	7 (5-8)	-	<0,001
Estancia > 4 días; % (Número)	20,8 (16)	79,2 (61)	0,238 (0,153-0,372)	<0,001

6.4 DIFERENCIAS EN MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El objetivo principal del estudio de comparación de supervivencia global (SG) e intervalo libre de enfermedad (ILE) para ambos grupos se desarrolla en el siguiente apartado.

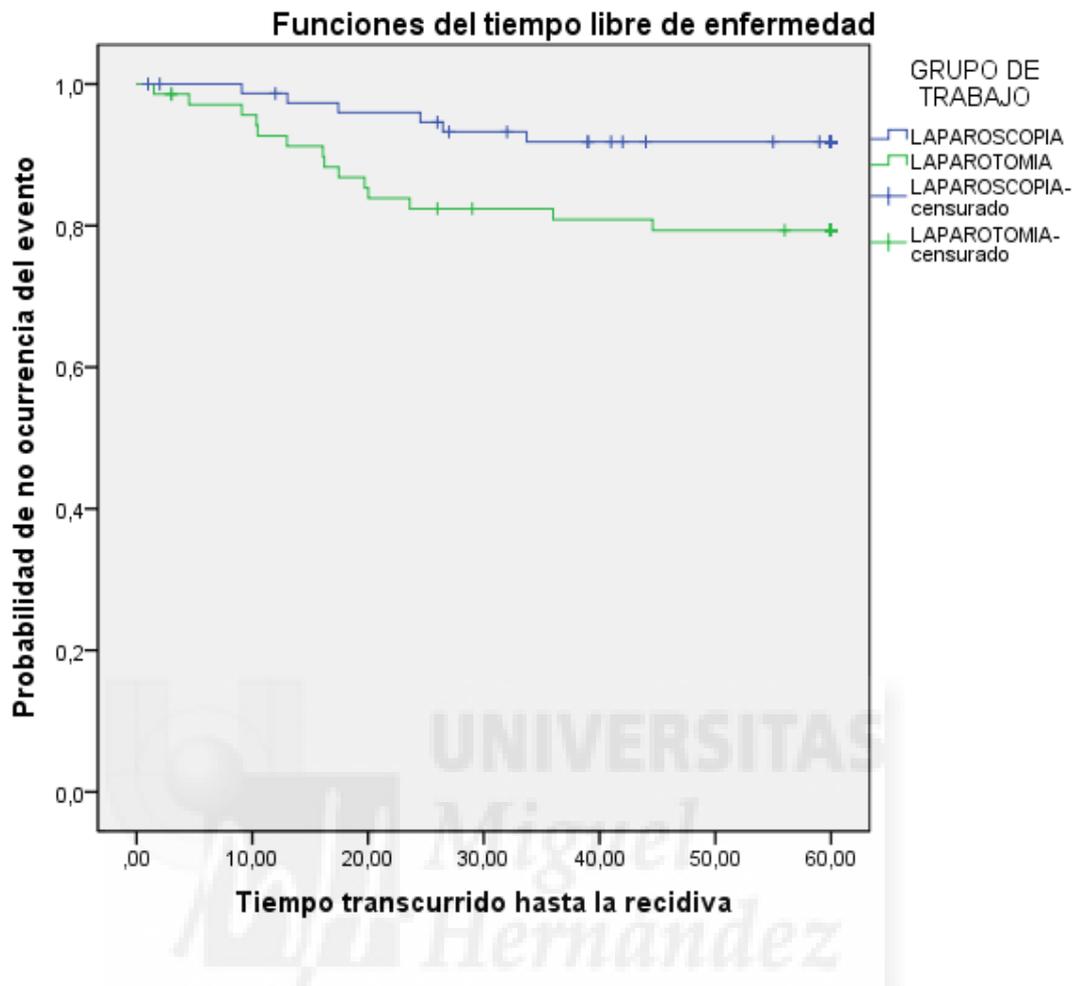
El porcentaje de recidivas en el grupo de LPT fue del 20%, es decir, se registraron 14 eventos en 70 pacientes. En el grupo de LPC fueron 6 de 77 casos, lo que supone un 7,8%.

La probabilidad de no aparición de recidiva pasado los 2 primeros años de seguimiento en el grupo de LPC fue del 94,6%, y del 91,2% a los 39 meses; a partir de ahí la probabilidad se mantiene hasta los 60 meses de seguimiento. Es decir, pasados 3,5 años tras el tratamiento, no se evidenció ninguna recidiva en las pacientes de este grupo [gráfico 11].

En el grupo de LPT, la probabilidad de vivir sin recidiva a los 24 meses de seguimiento fue del 82,4%. Todas las recidivas aparecieron tras 45 meses de seguimiento.

El ILE medio para el grupo de LPT fue de 51,2 meses (DE \pm 2,2) y para el de LPC de 56,8 (DE \pm 1,23). Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p=0,031$).

Gráfico 11: Diferencias en morbilidad (recidivas).



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,681	1	,031

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO DE TRABAJO.

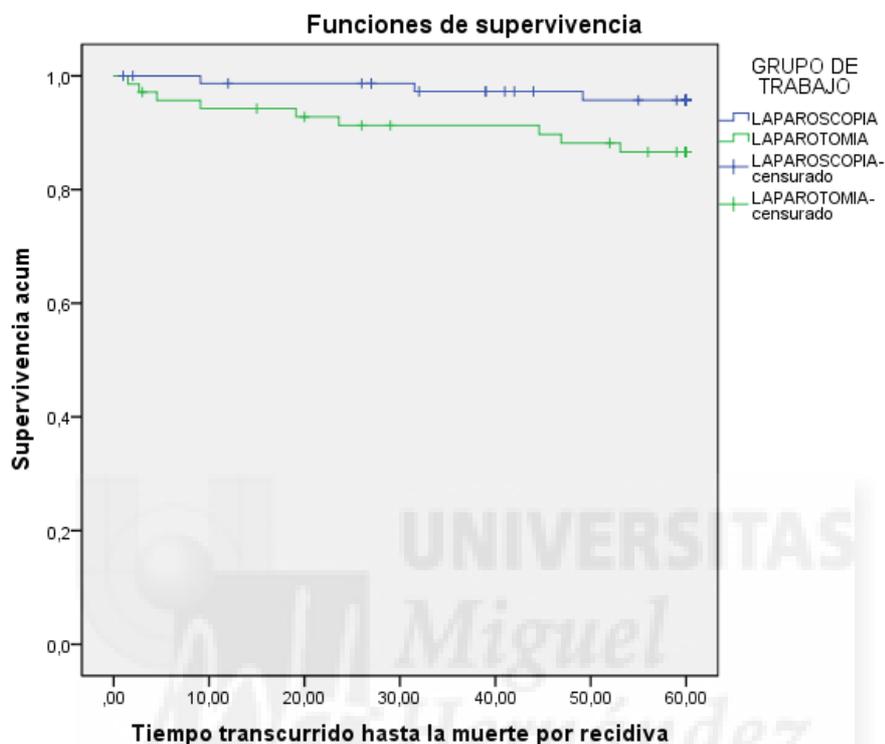
En cuanto al análisis de la mortalidad por grupos, observamos que en el grupo de LPT se registraron 9 muertes por la enfermedad de 70 pacientes (12,9%) y 3 de 77 en el grupo de LPC (3,9%). Estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

La tasa de supervivencia en el grupo de LPC a los 32 meses fue del 97,3%, y de 96,1% a los 60 meses [gráfico 12].

Resultados

En el grupo de LPT, la supervivencia a los 20 meses fue del 91,3% y de 87,1% a los 60 meses [gráfico 12].

Gráfico 12: Diferencias en mortalidad (curva de supervivencia).



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,729	1	,053

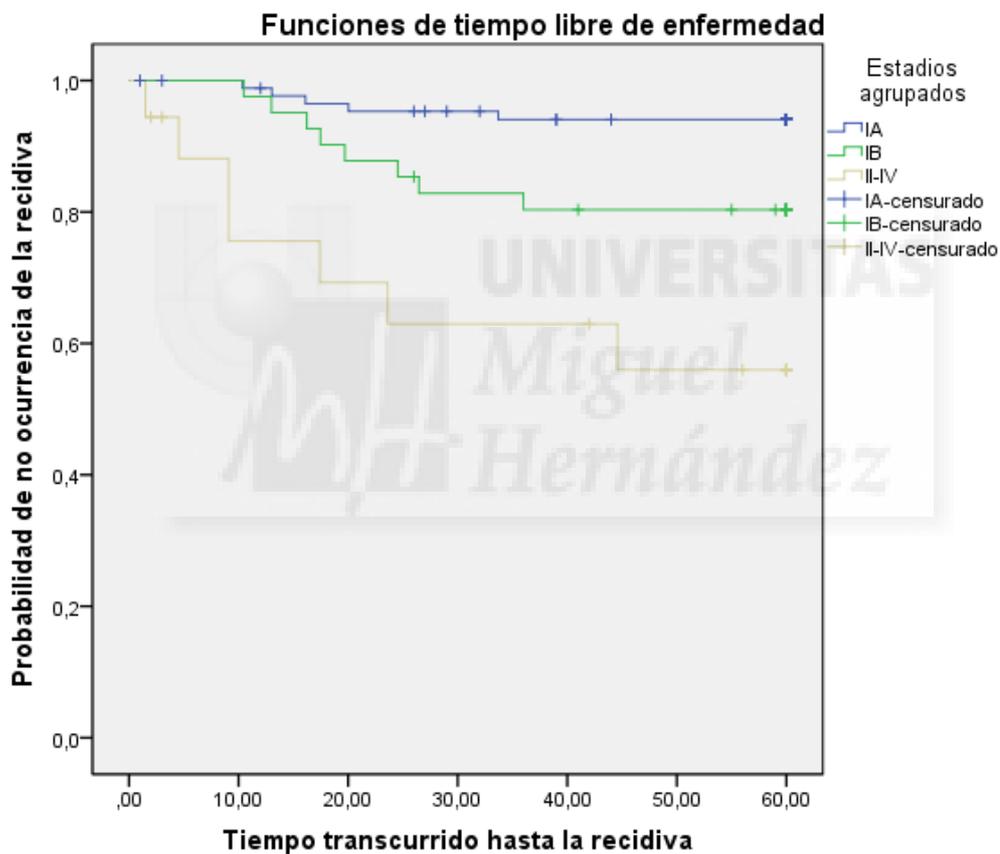
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO DE TRABAJO.

6.5 DIFERENCIAS EN MORBIMORTALIDAD SEGÚN ESTADIO Y TIPO HISTOLÓGICO

El ILE global, agrupando todos los estadios fue de 54,1 meses (DE \pm 1,26). Para los estadios IA fue de 57,6 meses (DE \pm 1,1); para IB 52,2 meses (DE \pm 2,5); y de 40,8 meses (DE \pm 5,7) para estadios II a IV.

En los estadios I, la probabilidad de no aparición de recidiva a los 40 meses fue del 95%. En cambio, la probabilidad de no aparición de recidiva en los estadios II a IV a los 45 meses de seguimiento fue del 58,4%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas [gráfico 13].

Gráfico 13: Curvas de morbilidad (recidiva) por estadios.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,541	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estadios agrupados.

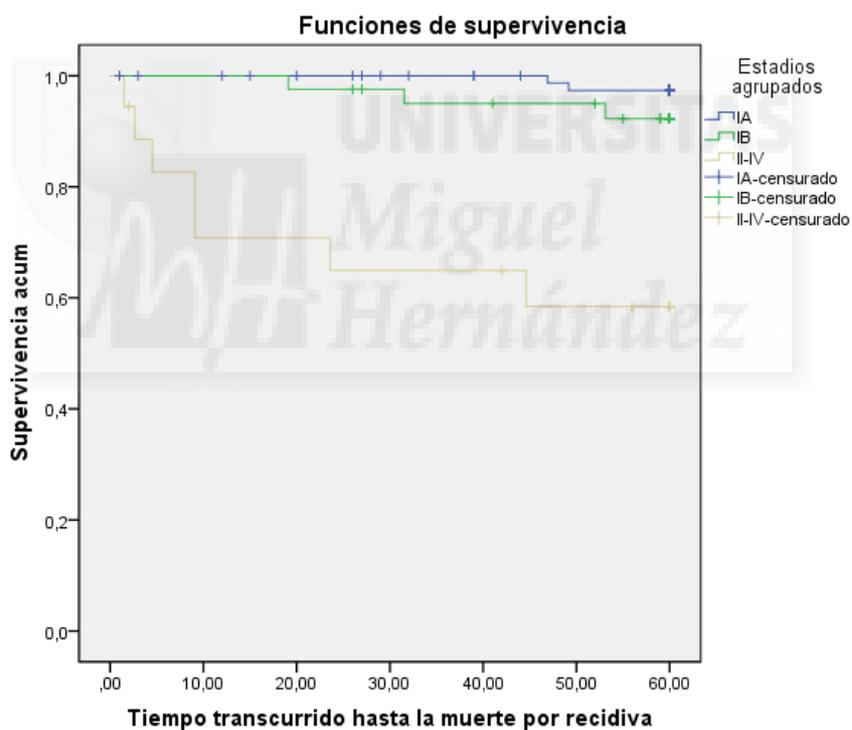
Resultados

La SG a los 60 meses para todos los estadios fue de un 91,8%. Si la estratificamos por estadios obtenemos lo siguiente: 97,7% de supervivencia para estadios IA; 92,7% para IB y 61,1% para estadios II a IV.

El tiempo medio de SG fue de 56,9 meses (DE \pm 0,9). Para cada estadio fue el siguiente: 59,7 meses en estadios IA (DE \pm 0,2); 58,1 para IB (DE \pm 1,2) y 40,9 meses (DE \pm 5,9) para estadios II a IV.

La supervivencia en los estadios IA a los 40 meses fue del 94,1%. En los estadios IB fue del 80,3% para el mismo período y del 63% para estadios II a IV. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas [gráfico 14].

Gráfico 14: Curvas de supervivencia por estadios.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	35,463	2	,000

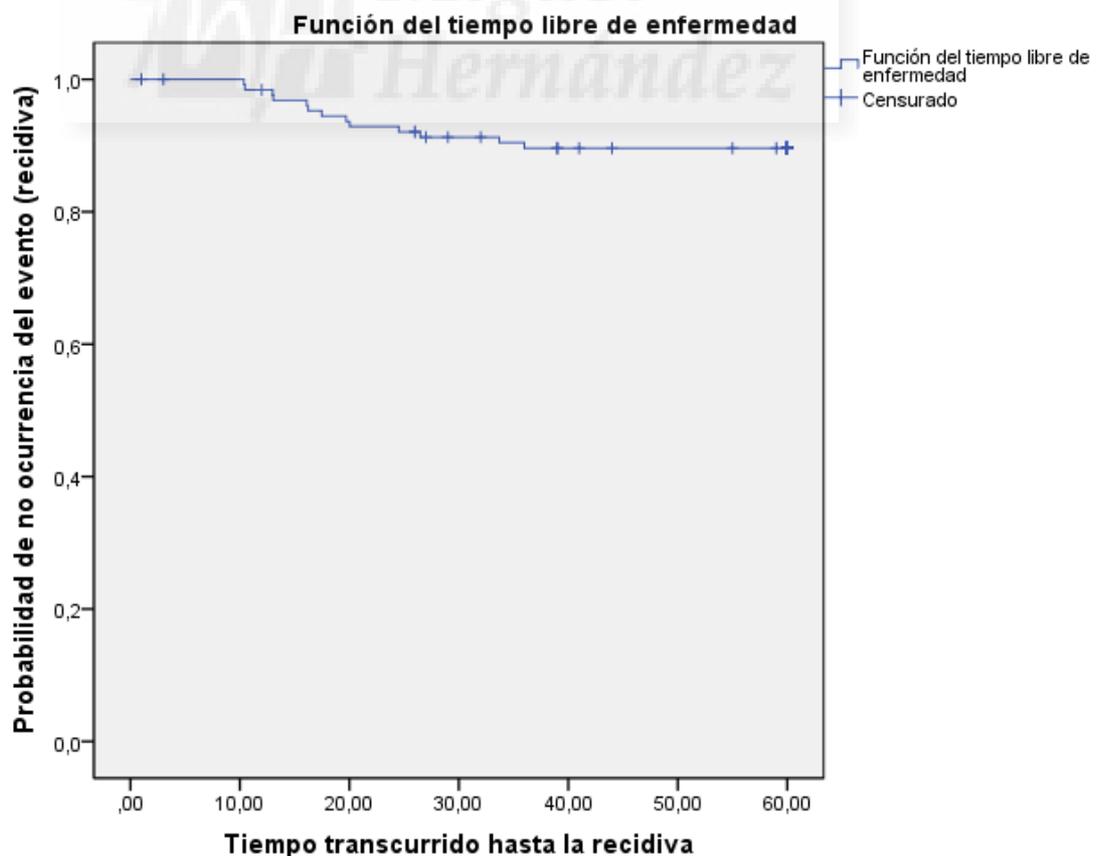
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estadios agrupados.

6.6 DIFERENCIAS ENTRE AMBOS GRUPOS SÓLO PARA ESTADIOS I

Como parte esencial para poder comparar el abordaje laparoscópico con el laparotómico, se seleccionaron sólo aquellas pacientes en estadios iniciales (estadios I). Fueron 68 pacientes las intervenidas por LPC y 61 por LPT.

En cuanto al análisis de los estadios I, la tasa de recidivas fue del 10,1% (13 casos de 129). A los 12 meses de seguimiento, la probabilidad de no ocurrencia de recidiva fue del 98,4%. 10 de las recidivas (el 83,3%) ocurrieron durante los dos primeros años, y el 100% de las recidivas aparecieron en los primeros 3 años de seguimiento [gráfico 15].

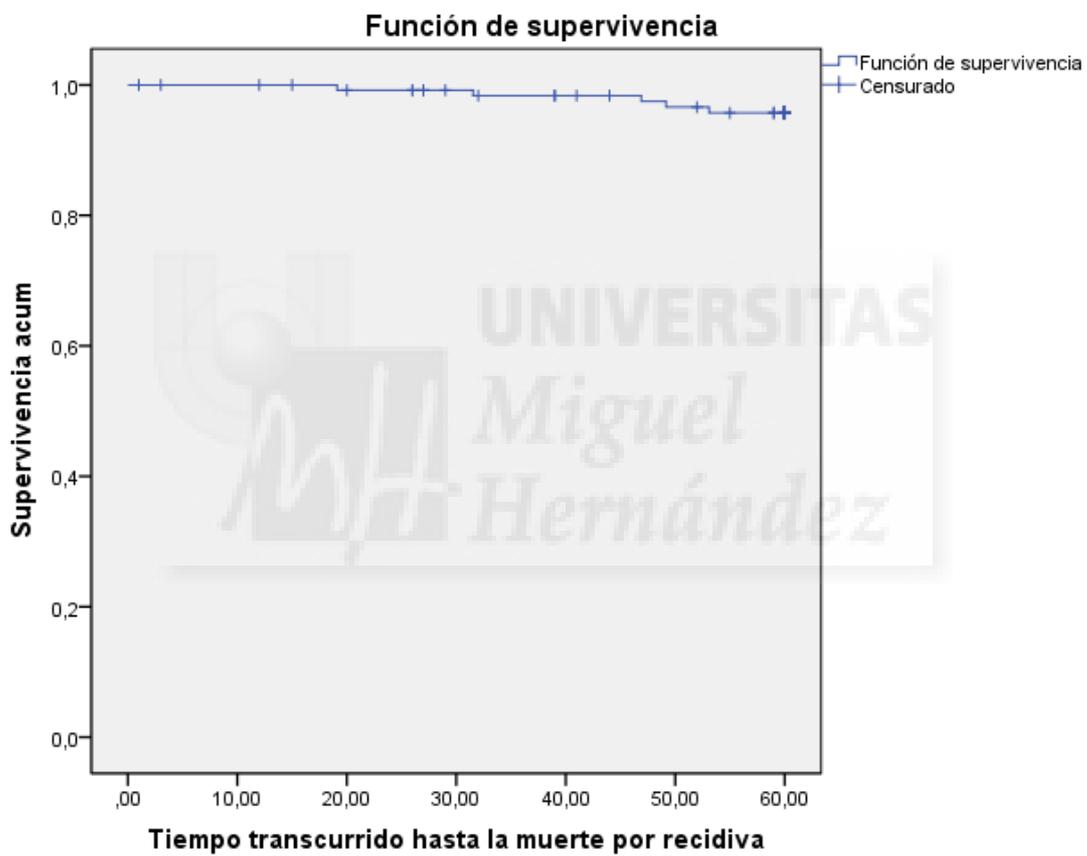
Gráfico 15: Tiempo transcurrido hasta la recidiva en estadios I



Resultados

La tasa de supervivencia en estadios I fue del 96,1% (5 muertes de 129 casos).
La supervivencia a los 44 meses de seguimiento fue del 98,4% [gráfico 16].

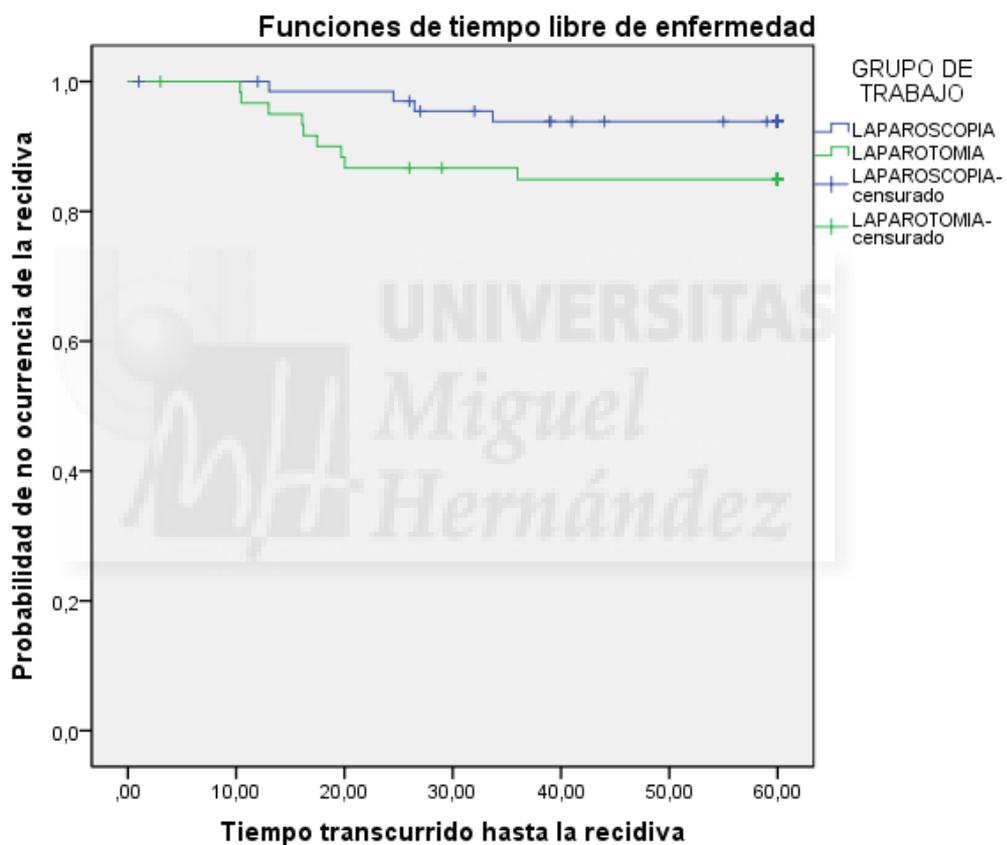
Gráfico 16: Tiempo transcurrido hasta la muerte por recidiva en estadios I.



En la comparativa de los estadios I por grupos se diagnosticaron 5 recidivas en el grupo de LPC (7,4%) y 8 en el de LPT (13,1%).

En el grupo de LPC, los 5 casos de recidiva aparecieron tras 34 meses de seguimiento; mientras que en el de LPT, los 8 casos aparecieron tras 36 meses. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas [gráfico 17].

Gráfico 17: Curvas de morbilidad (recidiva) por grupos en estadios I.



Comparaciones globales

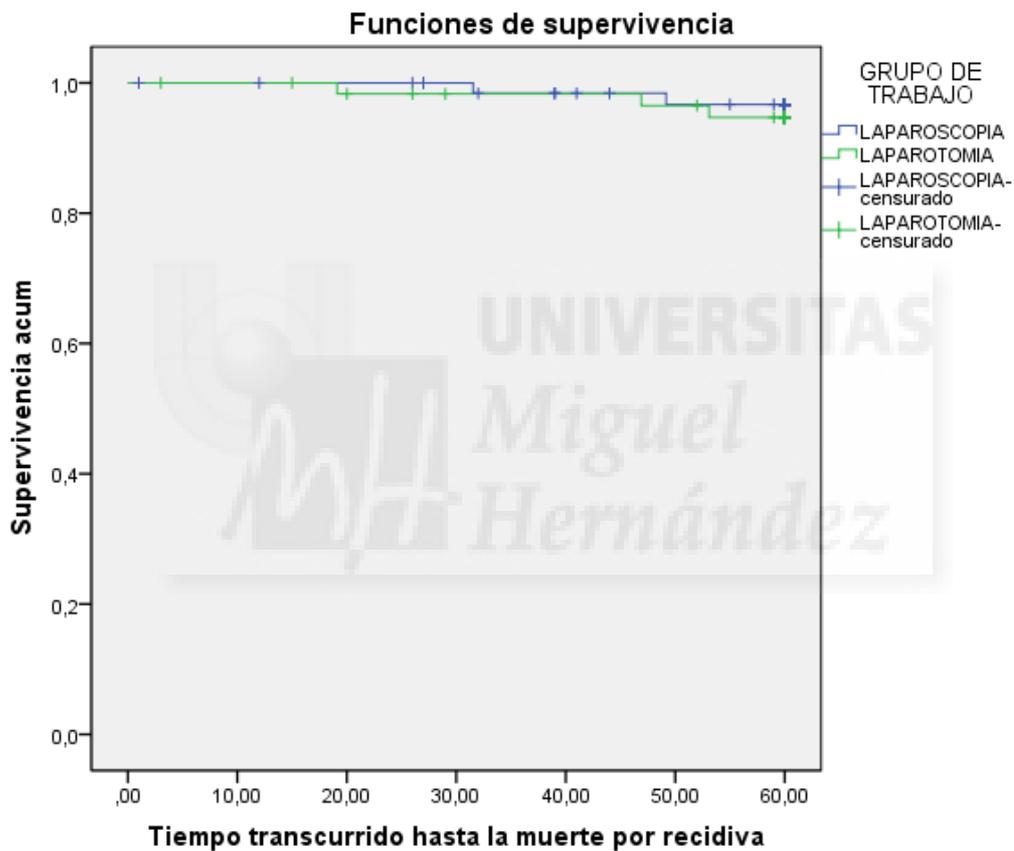
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,848	1	,091

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO DE TRABAJO.

Resultados

La supervivencia en los estadios I intervenidos por LPC fue del 97,1% (2 muertes de 68 pacientes) y del 95,1% (3 muertes de 61) en las intervenidas por LPT. No hubo significación estadística en este resultado [gráfico 18].

Gráfico 18: Curvas de mortalidad por grupos en estadios I.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,287	1	,592

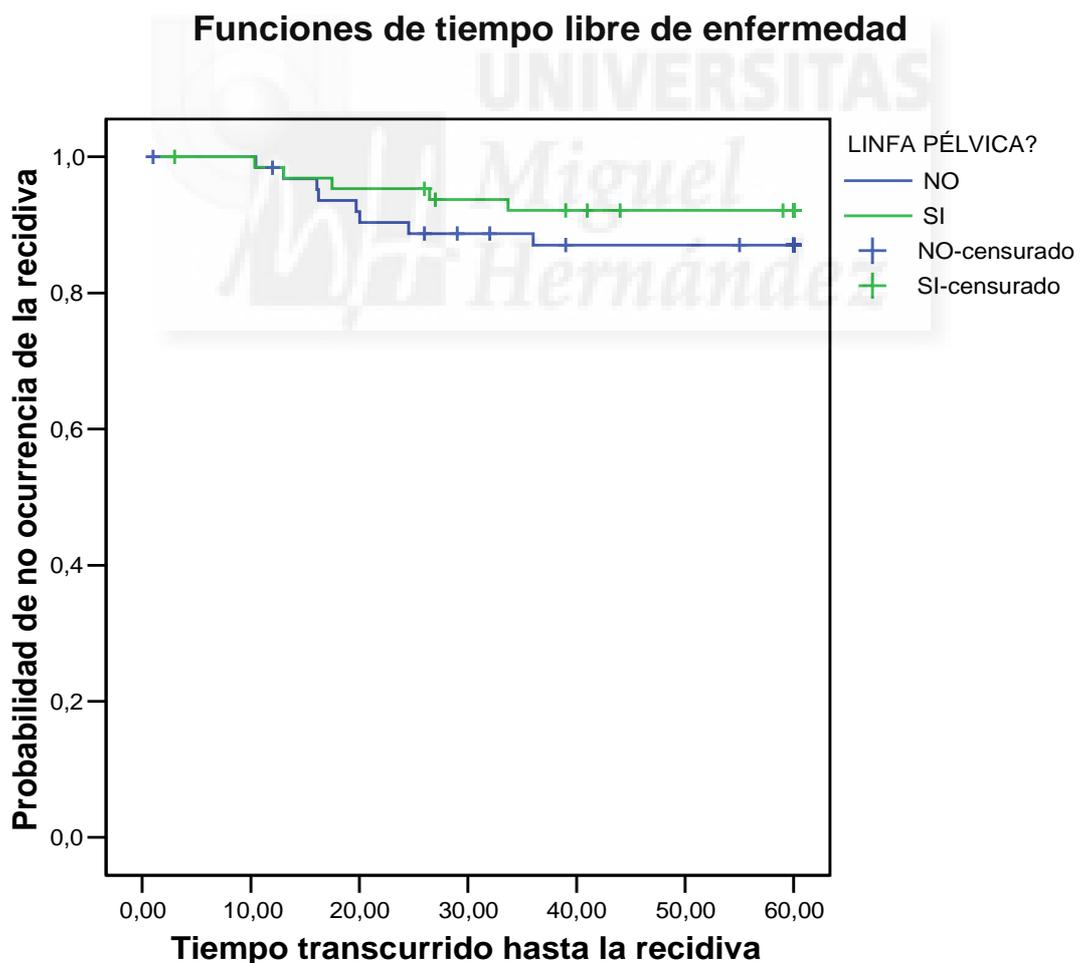
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO DE TRABAJO.

6.7 ANÁLISIS DE OTRAS VARIABLES

6.7.1 Linfadenectomía pélvica y recidiva

En el **gráfico 19** vemos cómo la realización o no de linfadenectomía pélvica no influyó en la aparición de recidivas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes a las que se realizó linfadenectomía pélvica (75 de 147; 51%) y las que no (72 de 147; 49%).

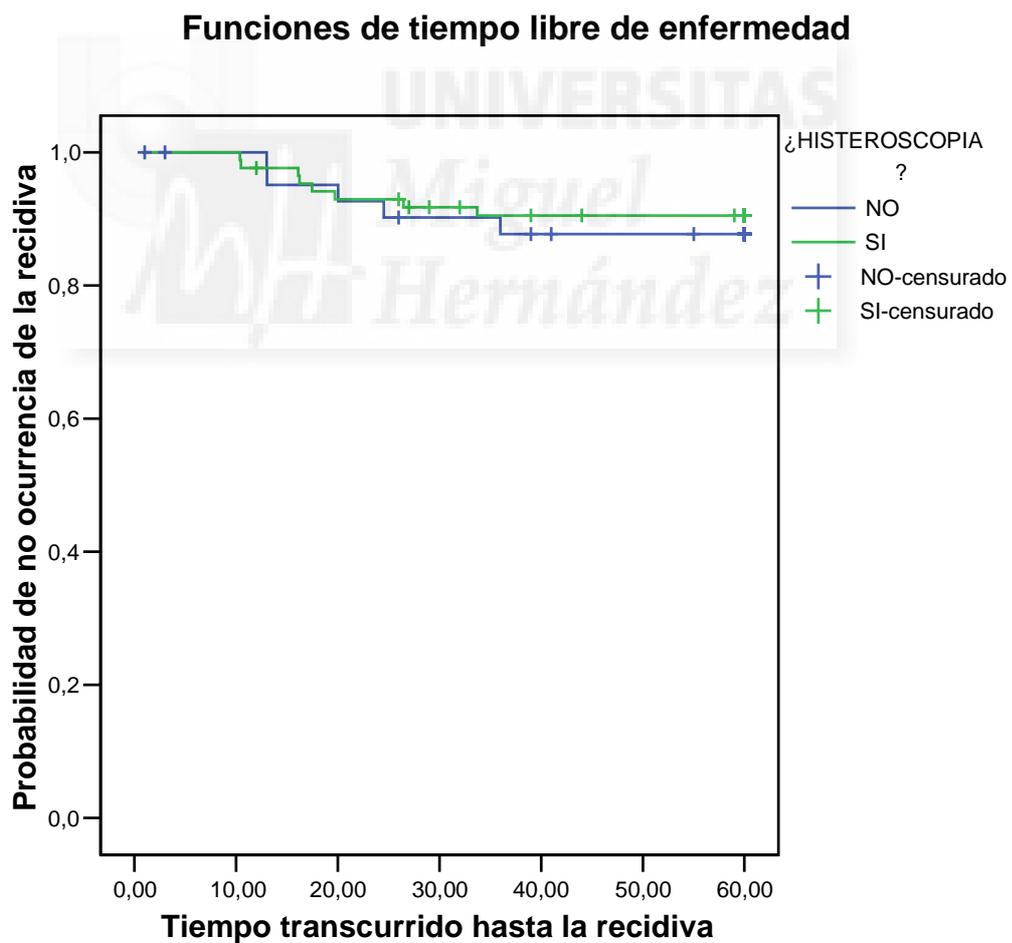
Gráfico 19: Linfadenectomía pélvica y recidiva.



6.7.2 Histeroscopia y recidiva

La realización previa de una HSC para ayuda del diagnóstico en estas mujeres no influyó en la aparición de recidivas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de recidivas entre el grupo de las pacientes a las que se les realizó la prueba y las que no [gráfico 20].

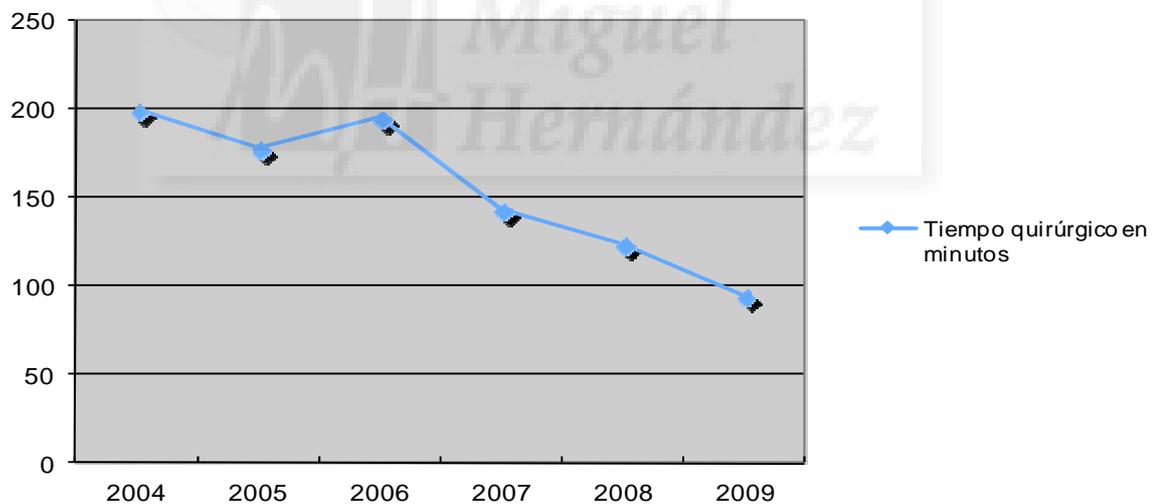
Gráfico 20: Histeroscopia y recidiva.



6.7.3 Tiempo quirúrgico en laparoscopia

En el **gráfico 21** podemos observar la evolución del tiempo medio quirúrgico en la cirugía laparoscópica, ya que la realización del estudio coincidió con la curva de aprendizaje de esta técnica por los ginecólogos oncólogos del servicio. En el año 2004 el tiempo medio fue de 200 minutos; 177,8 en 2005; 195,3 en 2006; 143,9 en 2007; 123,6 en 2008 y 94,2 en 2009.

Gráfico 21: Evolución tiempo quirúrgico en laparoscopia.



6.7.4 Obesidad y tiempo quirúrgico

En el análisis comparativo del IMC en ambos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes intervenidas mediante laparoscopia y laparotomía. Así, en el grupo de LPC, el IMC medio fue de 32,1 (p25-p75: 28-36,5); y en el de LPT, de 34,2 (p25-p75: 32-42), con una $p=0,107$.

Al analizar la correlación del IMC con el tiempo quirúrgico en global teniendo en cuenta los dos grupos, obtenemos un coeficiente Spearman de 0,216 ($p=0,216$), es decir, existe mala correlación entre el IMC y el tiempo quirúrgico en minutos.

Al realizar el análisis de correlación en ambos grupos por separado obtenemos diferencias que no alcanzan la significación estadística. No obstante, el coeficiente de correlación del tiempo quirúrgico con el IMC es mayor en las laparotomías ($r=0,62$; $p=0,096$) que en las laparoscopias ($r=0,382$; $p=0,088$).

6.7.5 Conversiones a laparotomía

La tasa de conversión de cirugía laparoscópica a laparotómica en nuestro estudio fue del 10,4% (8 pacientes de 77). En todos los casos se trató de estadios I, y en la mayoría de ellos (7 de los 8) con histología favorable; 5 de las pacientes eran obesas; y 6 tenían antecedente de cirugía abdominal previa. En 5 de las conversiones a laparotomía, ésta se realizó en los pasos finales de la cirugía por dificultades técnicas. En 2 casos se realizó laparotomía por un cuadro adherencial importante y en uno de ellos, por punción accidental de un asa intestinal con la aguja de Veress. Las 3 pacientes con mayor estancia postoperatoria hospitalaria fueron las que tuvieron alguna complicación, en dos de ellas, relacionadas con la herida quirúrgica. Precisaron analgesia con opiáceos 6 de ellas y en cuanto a la supervivencia, 4 fallecieron por otra causa (aunque una de ellas tuvo una recidiva) y las otras 4 vivían sin recidiva al finalizar el estudio.

Estos datos se reflejan pormenorizadamente en la **tabla 18**.

Tabla 18: Conversiones a laparotomía

Nº REGISTRO	TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIO	EDAD	IMC	CIRUGÍAS ABDOMINALES PREVIAS	MOTIVO DE CONVERSIÓN A LPT	DIAS DE ESTANCIA POSTOPERATORIA	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	¿ANALGESIA CON OPIÁCEOS?	ESTADO
9	ADC endometrioide	IB	69	29	Colecistectomía	Dificultad técnica	11	Celulitis herida	NO	Muere por otra causa
31	ADC endometrioide	IA	66	26	Cesárea	Sdr. Adherencial	5	NO	SI	Vive sin recidiva
37	ADC seroso-papilar	IA	64	40	Embarazo ectópico	Sdr. Adherencial	4	NO	SI	Vive sin recidiva
57	ADC endometrioide	IA	73	32	Hernia umbilical	Punción intestinal accidental con Veress	5	NO	SI	Muere por otra causa
80	ADC endometrioide	IA	76	30	Embarazo ectópico y apéndicectomía	Dificultad técnica	14	Seroma herida	SI	Muere por otra causa
101	ADC endometrioide	IA	56	35	Embarazo ectópico y apéndicectomía	Dificultad técnica	7	NO	SI	Vive sin recidiva
106	ADC endometrioide	IB	60	35	NO	Dificultad técnica	14	Infección del tracto urinario	SI	Muere por otra causa
118	ADC endometrioide	IA	74	27	NO	Dificultad técnica	7	NO	NO	Vive sin recidiva





7. DISCUSIÓN



7.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

Nuestra población con cáncer de endometrio (CE) es semejante, en características demográficas y tumorales, a las registradas en la literatura para esta neoplasia^{6,11}.

Son pacientes de edad avanzada, en fase de menopausia, algunas con antecedentes familiares y personales de neoplasias hormonodependientes, con un porcentaje no despreciable de patologías médicas asociadas (HTA y DM) y obesas en su mayoría. Sin embargo, en cuanto a la paridad, las pacientes de nuestro estudio son en su gran mayoría mujeres multíparas, a diferencia de lo que se describe clásicamente en la literatura acerca de la nuliparidad como factor de riesgo asociado al CE^{6,39-41}.

La edad media de nuestra muestra es de 62,24 años. Según los distintos estudios, el CE es más frecuente en edades superiores a 50 años existiendo un pico de máxima incidencia entre los 55 y 69 años, coincidiendo con los datos de nuestro estudio.

El primer síntoma de estas pacientes fue, como se describe en la literatura clásica, la metrorragia. Sólo una minoría estaba asintomática o presentaba leucorrea y el diagnóstico se sospechó por el hallazgo ecográfico de engrosamiento endometrial, el cual tuvo un valor medio en las pacientes del estudio de 14mm. Este valor se ajusta a lo descrito en la literatura como factor de riesgo de aparición de CE y a las guías clínicas más actuales⁶³.

Se realizó HSC para ayuda del diagnóstico en más de la mitad de las pacientes y la realización de ésta no influyó en la aparición de recidivas como se muestra en el **gráfico 20**; es decir, que la supuesta migración del cáncer por las trompas debido a la presión y al flujo de suero en nuestra serie no se cumple^{65,66}.

Los valores medios de los marcadores tumorales Ca 125 y Ca 19.9 estuvieron dentro de la normalidad en la población estudiada al diagnóstico, lo cual está en consonancia con lo publicado en la literatura. Es decir, no tienen utilidad para el cribado ni para el diagnóstico, ya que la sensibilidad en estadios I y II es baja⁷⁶.

La distribución en frecuencias de los estadios tumorales [**gráfico 3**] se ajusta a lo descrito en otras series y en la literatura clásica al respecto. La mayoría se diagnostican en estadio iniciales, siendo los casos de metástasis a distancia bastante más infrecuentes. El tipo histológico más frecuentemente diagnosticado, como se puede observar en el **gráfico 4**, también ha sido el ADC endometriode, con un porcentaje de aparición muy similar al descrito en la literatura mundial (80-90%)^{6,7}. El grado de diferenciación [**gráfico 3**] fue alto o moderado en casi el 90% de las pacientes, lo que cabía esperar al presentar la gran mayoría de pacientes estadios iniciales con histología favorable.

7.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como paso previo a realizar cualquier comparación, se comprobó que ambos grupos eran homogéneos para las variables explicativas, como se puede ver en la **tabla 16**.

La estimación del sangrado quirúrgico fue sangrado escaso en la mayoría de los casos, independientemente de la vía utilizada, lo que va en consonancia con lo publicado en la literatura.

La tasa de complicaciones global de la cirugía fue de un 8,16%, siendo la más frecuente el sangrado, como también se describe en otras series. En estudios similares al nuestro¹²⁸, la tasa de complicaciones esperada para esta intervención globalmente en ambas técnicas oscila entre un 10-25%. La tasa más alta de complicaciones las describe el grupo de Mourits¹¹⁶ (14-15%), que desarrollaron un ECR con 283 pacientes (187 en el grupo de LPT y 96 en el de LPC) de 21 hospitales. El objetivo fue comparar ambas vías quirúrgicas en cuanto a tasa de complicaciones intraoperatorias y a las 6

semanas en pacientes con CE estadio I o con hiperplasia compleja con atipias. Concluyeron que la laparoscopia, con mayores tiempos quirúrgicos, tuvo ventajas significativas como menor pérdida de sangre, menor uso de medicación analgésica en el postoperatorio, menor estancia hospitalaria y menor tiempo de recuperación global de la cirugía.

Las complicaciones postoperatorias en global (21,8%) se observaron en nuestra serie con una frecuencia mayor que las descritas por Mourits¹¹⁶ y el estudio LACE¹¹⁸, cuyo objetivo fue comparar ambas vías de abordaje en relación a resultados quirúrgicos, factores de riesgo asociados a complicaciones severas a las 6 semanas, y calidad de vida a los 6 meses. Se incluyó a un total de 753 pacientes con adenocarcinoma endometrioide estadio I. La laparoscopia obtuvo menor tasa de eventos adversos, menor estancia hospitalaria, menor pérdida de sangre, mayor tiempo operatorio e igual tasa de complicaciones intraoperatorias.

7.2.1 Diferencias a corto plazo

Éstas quedan reflejadas en la **tabla 17**.

- El mayor tiempo operatorio es una de las claras desventajas de la LPC y, en nuestro estudio, los minutos en una y otra vía de abordaje han sido similares a los descritos en los trabajos publicados^{116,118-120,125}, salvo en el estudio de Lu¹²¹.

Lu y sus colaboradores llevaron a cabo un ECR con 11 años de seguimiento, con 272 pacientes con diagnóstico de CE con cualquier histología y estadio, con el fin de comparar la seguridad de ambas técnicas. El tiempo operatorio fue mayor para la cirugía por LPT aunque sin significación estadística, pero con un mayor número de linfadenectomías realizadas en este grupo. La pérdida hemática y el tiempo de estancia hospitalario fue significativamente menor en la laparoscopia.

Discusión

Nuestros tiempos operatorios para la LPC son más prolongados, obteniendo una diferencia media de 60 minutos más. Si bien, hay que tener en cuenta que la realización del estudio coincidió con la curva de aprendizaje de los ginecólogos oncológicos del servicio, y como se puede observar en el **gráfico 21**, la evolución de la media del tiempo operatorio ha sido descendente desde el año 2004 a 2009, reduciéndose a prácticamente la mitad del tiempo quirúrgico. El hecho de que se realizaran más linfadenectomías en las pacientes intervenidas por LPC pudo aumentar el tiempo quirúrgico en este grupo.

- Palomba en su estudio multicéntrico¹⁰⁸ analiza los resultados de 1.012 pacientes intervenidas en 6 centros italianos; en los que se realizó en la mayoría de los casos LPC a pacientes más jóvenes y con menor obesidad y sin cirugías previas, mientras que se intervino por LPT a las pacientes de mayor edad, obesas y con histologías más desfavorables. Encontró diferencias a favor de la laparoscopia en cuanto a la cantidad de sangrado y menor necesidad de transfusión. Estos resultados se describen también en su metaanálisis¹²⁵ de 4 ECR.

Los metaanálisis de Zhang¹²⁴ y Zullo¹⁰⁹ también describen menor cantidad de sangrado en el abordaje por LPC. Ambos incluyen 8 ECR de alta calidad realizados en los últimos años, con más de 3.500 pacientes. Esta tendencia es la misma en los estudios de Zullo¹²³ (prospectivo con 84 pacientes con CE estadio I), el LACE^{117,118} y el de Lu et al¹²¹.

Sin embargo, en nuestra serie, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas a este respecto, lo que está más en consonancia con el estudio LAP-2^{119,120}. Éste se desarrolló con el objetivo de comparar ambas vías quirúrgicas con respecto a resultados quirúrgicos, complicaciones moderadas y severas a las 6 semanas, resultados oncológicos y calidad de vida. Se incluyeron 2.516 pacientes con diagnóstico de CE, cualquier histología y cualquier estadio (886 pacientes fueron randomizadas al grupo de laparotomía y 1630 al grupo de cirugía mínimamente invasiva: laparoscopia asistida vaginal, exclusivamente laparoscópica y robótica).

- En cuanto al dolor postoperatorio, éste ha sido claramente inferior en el grupo de LPC ($p=0,001$), con menor necesidad de analgesia con opiáceos y menor demanda de asistencia sanitaria ($p=0,029$) durante el ingreso. El estudio LACE^{117,118} y el de Mourits¹¹⁶ obtuvieron resultados similares.

- La menor estancia hospitalaria postoperatoria constituye una ventaja importante en el grupo de LPC, en el cual el promedio fue de 3 días, frente a 7 en el grupo de LPT ($p<0,001$). Los estudios de Malzoni¹²⁶ (con 159 pacientes con CE en estadios I), Mourits¹¹⁶, Lu¹²¹, y el LAP2^{119,120} describen estancias medias similares a las nuestras. La diferencia entre el porcentaje de pacientes con estancias superiores a los 4 días también fue estadísticamente significativa [**gráfico 10**].

- No encontramos diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones intraoperatorias o postoperatorias entre los dos grupos. Palomba¹⁰⁸ describe una mayor tasa de complicaciones intraoperatorias en estadios III y IV en el grupo de LPC, mientras que en el grupo de LPT objetivó mayor número de complicaciones postoperatorias frente a la LPC para todos los estadios en general. Los estudios de Zullo¹²², LACE^{117,118} y LAP2^{119,120} obtuvieron mismas tasas de complicaciones intraoperatorias y menores tasas de complicaciones postoperatorias en el grupo de LPC. Lu¹²¹, sin embargo, encontró menores tasas de complicaciones intra y postoperatorias en el grupo de LPC. Ni Malzoni¹²⁶ ni Mourits¹¹⁶ encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las complicaciones intraoperatorias o postoperatorias.

Si bien es cierto que nuestras diferencias en cuanto a complicaciones no fueron estadísticamente significativas, sí observamos un mayor número de eventraciones/evisceraciones en el grupo de LPT.

También cabe destacar, que en los 3 casos de perforación accidental uterina con el manipulador en las cirugías por LPC, no se observaron complicaciones asociadas. Así, según nuestros resultados, el uso del manipulador no supone ningún perjuicio, sino más bien un adelanto, puesto que favorece los pasos de la cirugía.

7.2.2 Diferencias a largo plazo

El objetivo principal que planteamos al principio del estudio fue analizar la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de enfermedad (ILE) en ambas vías de abordaje quirúrgico, Como se ha descrito en los **gráficos 11 y 12**, si tenemos en cuenta el global de la población, se puede apreciar que las curvas de morbilidad y mortalidad son muy similares, aunque ligeramente mejor en las pacientes tratadas por laparoscopia.

Estos resultados coinciden con los otros trabajos publicados en los que se han incluido análisis de supervivencia, como el LAP2^{119,120}, el metaanálisis de Zhang et al.¹²⁴ el estudios de Zullo¹²³, Lu et al.¹²¹, Malzoni¹²⁶, las revisión sistematicas de He¹¹⁰ y Palomba¹²⁵.

Las diferencias entre SG e ILE están claramente influenciadas por el estadio [**gráficos 13 y 14**]. El tiempo medio de SG fue de 56,9 meses (DE \pm 0,9). Para cada estadio fue el siguiente: 59,7 meses en estadios IA (DE \pm 0,2); 58,1 meses para IB (DE \pm 1,2) y 40,9 meses (DE \pm 5,9) para estadios II a IV. El ILE global, agrupando todos los estadios fue de 54,1 meses (DE \pm 1,26). Para los estadios IA fue de 57,6 meses (DE \pm 1,1); para IB 52,2 meses (DE \pm 2,5); y de 40,8 meses (DE \pm 5,7) para estadios II a IV. La supervivencia en los estadios IA a los 40 meses fue del 94,1%. En los estadios IB fue del 80,3% para el mismo período y del 63% para estadios II a IV.

Estas diferencias de SG e ILE son constantes en la literatura al respecto, donde la SG es del 83%; la mayoría de las mujeres que presentan estadios precoces (70%) tendrán una tasa de curación superior al 90%, disminuyendo significativamente al 23% en aquellas pacientes con estadios avanzados de la enfermedad⁸.

En la **tabla 15** se describen detalladamente los casos de recidivas y muertes tumorales.

De los 20 casos de recidiva-recaída, 14 ocurrieron en el grupo de LPT y 6 en el grupo LPC. De las recidivas en cirugía laparotómica, hubo 4 ganglionares, 5 metástasis orgánicas (3 en pulmón, 1 cerebral, 1 hepática), 2 casos de progresión peritoneal, 1

recidiva ósea y 2 en cúpula vaginal. En lo que respecta a la LPC, 3 recidivas fueron peritoneales, 1 en cúpula vaginal, 1 hepática y 1 vulvar.

En cuanto a la histología de los tumores que recidivaron, 11 eran ADC endometrioides y 9 ADC serosos-papilares.

De las pacientes en las que se diagnosticó una recidiva tumoral, 12 fallecieron por la progresión de la enfermedad, 4 vivían a los 60 meses de seguimiento con recidiva (2 del grupo de LPC y 2 del grupo de LPT), 3 fallecieron por causas ajenas al cáncer y 1 vivía sin recidiva tras la finalización del estudio.

De las 12 muertes descritas por recidiva-recaída tumoral, 9 ocurrieron en las pacientes tratadas por LPT; de las cuales 2 sucedieron tras recidiva ganglionar, 3 por metástasis orgánicas (pulmón, cerebral y hepática), 2 por progresión peritoneal, 1 por metástasis ósea y 1 por recidiva en la cúpula. De las operadas por LPC, 1 falleció por recidiva en la cúpula, 1 por recidiva peritoneal y 1 por metástasis hepática.

En nuestro estudio el ILE para el grupo de LPT fue de 51,2 meses (DE \pm 2,2) y para el de LPC de 56,8 (DE \pm 1,2). La SG es similar, aunque ligeramente a favor de la vía laparoscópica [gráfico 11].

En cuanto a la supervivencia a 5 años, en el grupo de LPC fue de un 96,1% frente a 87,1%. Esta diferencia a favor de la vía laparoscópica no alcanzó la significación estadística pero esa tendencia también se observa en el metaanálisis de Zhang¹²⁴, el estudio LAP2^{119,120} y el de Lu et al.¹²¹

Nuestros resultados de SG (91,8%), y por grupos (96,1% para el grupo de LPC y 87,1% para el de LPT) son similares a los obtenidos por Lu et al.¹²¹, con un seguimiento de 78 meses.

Puesto que el estadio determina el pronóstico, se hizo la comparación seleccionando sólo los estadios iniciales. En estadios I, la vía quirúrgica no influye en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad, como se puede ver en los **gráficos 17 y 18**.

La tasa de SG en estadios I fue del 96,1%, cifra que concuerda con lo publicado en la literatura⁸. Nuestros resultados comparando los dos grupos en este estadio confieren un mayor ILE y al grupo de LPC pero sin significación estadística. Malzoni en su estudio, también obtuvo similares resultados en cuanto a SG e ILE en estadios I¹²⁶ y concluye que la elección de la vía de abordaje no modifica la SG ni el ILE. Zullo¹²³, en un estudio prospectivo aleatorizado, tampoco encuentra diferencias estadísticamente significativas cuando compara las dos vías en estadios I. Y el estudio LAP-2^{119,120} (con una media de seguimiento de 59 meses) describe también misma SG e ILE para estadios iniciales. Hay consenso en general, en los trabajos publicados, en cuanto a que la laparoscopia se muestra como una técnica segura y eficaz en estadios I, con similares resultados en supervivencia global e intervalos libres de enfermedad que la vía laparotómica.

Por lo tanto, podemos concluir que la vía laparoscópica, en estadios iniciales de cáncer de endometrio, puede conseguir intervalos libres de enfermedad al menos no inferiores a los alcanzados por vía laparotómica.

7.3 OTROS COMENTARIOS

Mención especial merecen otros factores inherentes a la vía laparoscópica que han sido objeto de debate en estos últimos años, como son la utilización de manipuladores uterinos, la diseminación de células neoplásicas en la cavidad peritoneal o la aparición de metástasis en los puntos de colocación de los trócares. Asimismo, abordaremos a continuación otros puntos relevantes como la obesidad y la dificultad en la cirugía, la tasa de conversión a laparotomía o la estimación del coste sanitario.

7.3.1 Uso de manipuladores uterinos

En 2001 un estudio retrospectivo mostró mayor número de citologías peritoneales positivas entre las pacientes tratadas por LPC¹³⁰. Estudios prospectivos más recientes no han obtenido el mismo resultado.^{131,132} Chu et al¹³³, en 2003, basándose en tres casos de recidiva en cúpula vaginal tras histerectomía vaginal asistida por laparoscopia, sugirieron que los manipuladores intrauterinos podrían favorecer la diseminación de células tumorales hacia la vagina. Posteriormente, otros autores desaconsejaron el uso de manipulador intrauterino¹³⁴⁻¹³⁷. Más recientemente, en 2010, Mueller et al.¹³⁸ llegaron a la conclusión de que la recurrencia en cúpula vaginal no sería debida al procedimiento laparoscópico, sino al cáncer por sí mismo.

La totalidad de nuestras cirugías de CE por LPC se han realizado con la ayuda del manipulador uterino modelo Clermont-Ferrand y no hemos encontrado diferencias en cuanto a la tasa de recidivas en cúpula vaginal ni peores resultados de SG o ILE. lavazzo en su revisión¹²⁹ describe los posibles mecanismos por los que los manipuladores uterinos facilitarían la recidiva del CE: por diseminación intravascular o a través de las trompas; por contigüidad por la colocación del manipulador; o por la diseminación a cavidad peritoneal tras perforación accidental. En el trabajo de lavazzo los modelos de manipulador uterino más utilizados fueron el RUMI[®], Pelosi[®] y V-Care[®]. En ninguna de las intervenciones se utilizó el modelo Clermont-Ferrand, que sí se utilizó en todos los casos de la serie publicada por Malzoni¹²⁶. Por otra parte, Lu et al.¹²¹ en su trabajo también utilizaron manipuladores uterinos para la cirugía por LPC. Ni Malzoni ni Lu objetivaron un aumento de la tasa de recidivas en ese grupo.

lavazzo concluye que en caso de perforación, la presencia de células tumorales en la cavidad peritoneal no puede ser atribuida a la utilización del manipulador; y que son necesarios más estudios para determinar la correlación de la perforación uterina accidental con la aparición de recidivas.

Una vez más, llegamos a la conclusión de que el asumir que los manipuladores uterinos pueden inducir la diseminación celular maligna parece más bien derivada de un razonamiento de sentido común que de un hecho evidenciado en la literatura al respecto. Así, la existencia de casos con citología peritoneal positiva después de una cirugía con manipulador uterino no puede atribuirse necesariamente al empleo de este instrumento. La evidencia científica disponible hoy por hoy sugiere que la utilización de manipuladores uterinos no tiene una clara correlación con la recidiva del CE, y que son instrumentos muy útiles para la realización de la cirugía por LPC. Se necesitan estudios clínicos con una metodología superior para determinar su verdadero papel.

Por nuestra parte, puesto que es un dato que nos interesa especialmente, seguiremos evaluando la supervivencia más a largo plazo, así como el ILE de nuestras pacientes en futuros estudios.

7.3.2 Diseminación de células neoplásicas

Otra de las preocupaciones que generó la cirugía oncológica por LPC fue la posibilidad de diseminación de células neoplásicas como consecuencia de maniobras propias de la técnica: el ya comentado uso de manipulador intrauterino, el llamado “efecto chimenea” provocado por la fuga del gas insuflado a través de los puertos, y el efecto del neumoperitoneo en las reacciones inmunes locales.

Se han recomendado diversas maniobras profilácticas como intento de neutralizar estos efectos, como la obstrucción de las trompas uterinas como primer paso quirúrgico, antes de la introducción del manipulador intrauterino; no usar el manipulador o usar aquellos sin componente intrauterino; sutura del OCE; irrigación abdominal con suero tras histerectomía; irrigación abundante de los puertos, incluso con sustancias citotóxicas; lavado de la vagina con suero y alcohol etílico; coagular precozmente los vasos uterinos en su origen retroperitoneal; usar bolsas estancas para retirada de ganglios; evitar sacar e introducir los trócares repetidamente de sus lugares de colocación, etc. En nuestro Servicio sí realizamos coagulación de las trompas previo al inicio de la cirugía pero posteriormente a la colocación del

manipulador uterino; irrigamos abundantemente los puertos con suero y utilizamos bolsas estancas para la retirada de los ganglios.

Cabe mencionar también que se realizó HSC en el 63,9% de las pacientes para ayuda del diagnóstico y la realización de ésta no influyó en la aparición de recidivas. Podemos afirmar que en nuestra serie la supuesta migración del cáncer por las trompas, si es que se produce, no empeora el pronóstico.

7.3.3 Metástasis en los puertos de laparoscopia

La posibilidad de aparición de metástasis en puertos de LPC ha supuesto un asunto de alarma desde que se comenzó a aplicar la LPC en ginecología oncológica cuando varios autores registraron este evento¹¹³⁻¹¹⁵.

A pesar de la preocupación, este evento se produce muy raramente tras la cirugía laparoscópica en el CE, con una incidencia en torno al 1-2%¹¹³, comparable a la incidencia de metástasis en cicatriz de LPT. En el estudio LAP2^{119,120} se obtuvo una tasa de metástasis en puertos de LPC del 0,24%, y el 75% de éstas fueron identificadas en pacientes con enfermedad en estadios IV. Además, estas recurrencias en la piel, cuando suceden, son fácilmente tratables y no empeoran la supervivencia.

7.3.4 Papel de la linfadenectomía

En nuestra serie se realizó linfadenectomía pélvica en el 51% de las pacientes, la mayoría en el grupo de LPC y estadios I, sin que hayamos encontrado diferencias en cuanto a la aparición de recidivas, si bien, el intervalo libre de enfermedad (ILE) fue superior en las pacientes a las que se realizó este procedimiento, pero sin significación estadística [gráfico 19]. No se describió ninguna recidiva ganglionar en el grupo de LPC.

Aunque el status linfático está incluido en el sistema de estadificación de la FIGO⁷⁹, el papel de la linfadenectomía es actualmente controvertido. Si bien el estado de los ganglios linfáticos aporta información pronóstica muy útil para determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante, el valor terapéutico de ésta no está todavía claro. Las propiedades terapéuticas de la linfadenectomía están basados en estudios similares al nuestro⁹⁵ que describieron tasas de supervivencia significativamente mayores en estas pacientes. No obstante, recientemente, ensayos clínicos randomizados (ECR) como el ASTEC⁸⁴ han demostrado que la linfadenectomía en estadios I no aporta beneficios en términos de SG ni de ILE. La evidencia acumulada al respecto sugiere que la linfadenectomía no es un procedimiento indicado y apropiado para las pacientes de bajo riesgo. En el caso de indicarse la linfadenectomía, ésta se realizará de los ganglios pélvicos y paraaórticos. El riesgo de positividad de los ganglios paraaórticos en pacientes de alto riesgo es del 1%⁹⁴. Sin embargo, Todo et al.⁹⁵ sí que evidenciaron en su estudio retrospectivo que en los casos en que se realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica mejoraba la supervivencia.

En nuestra serie, en la cual la mayoría de pacientes fueron diagnosticadas y tratadas en estadios I, la linfadenectomía pélvica podría proteger de la recidiva aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en función de la realización o no de la misma.

7.3.5 Obesidad y cirugía

En el análisis comparativo del IMC en ambos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes intervenidas mediante laparoscopia y laparotomía. IMC de 32,1 (p25-p75: 28-36,5) en el grupo de LPC, y de 34,2 (p25-p75: 32-42) en el grupo de LPT (p=0,107).

Sabemos que la obesidad, además de constituir un factor de riesgo de aparición de CE por sí misma, aumenta la tasa de complicaciones para cualquier tratamiento quirúrgico, y más aún en procesos neoplásicos. Tanto es así, que el riesgo de muerte en obesas mórbidas con CE es unas 5-6 veces mayor que en las no obesas¹¹⁻¹³.

El abordaje por LPT conlleva un alto número de complicaciones para estas pacientes, no sólo por su obesidad, sino también por las patologías médicas asociadas que padecen. A esto hay que añadir la dificultad que supone para el cirujano el poder proceder adecuadamente, desde el punto de vista técnico, en este grupo de pacientes. El campo quirúrgico suele estar más limitado y dificultado por el tejido adiposo y el sangrado aumentado, lo que acaba derivando en una prolongación del tiempo quirúrgico. Por lo tanto, poder aplicar a las pacientes obesas una técnica quirúrgica que sea segura, eficaz y con disminución de las complicaciones es uno de los puntos principales a alcanzar en el enfoque terapéutico del CE.

Una de las preocupaciones y principal inconveniente relativo a la LPC, como ya se ha comentado anteriormente, es el mayor periodo de tiempo para la colocación y el desarrollo de la cirugía. Esto es de especial relevancia en las pacientes obesas que, en la mayoría de los casos, tienen múltiples comorbilidades y la capacidad pulmonar disminuida. La posición de Trendelenburg forzado para facilitar la cirugía pélvica puede suponer, en estas pacientes, una sobrecarga para el ventrículo derecho, lo que provoca esfuerzo miocárdico y gasto cardíaco incrementados, aunque los cambios hemodinámicos habitualmente son insignificantes y transitorios.

En la literatura, el tiempo operatorio en pacientes obesas es muy variable, siendo en general mayor que en la población con normopeso¹³⁹; aunque no existen datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados al respecto.

En nuestro estudio, al analizar la correlación del IMC con el tiempo quirúrgico en global teniendo en cuenta los dos grupos, obtenemos un coeficiente Spearman de 0,216 ($p=0,216$), es decir, no existe correlación entre el IMC y el tiempo quirúrgico en minutos.

No obstante, al realizar el análisis de correlación en ambos grupos por separado obtenemos diferencias, si bien éstas no alcanzan la significación estadística. El coeficiente de correlación del tiempo quirúrgico con el IMC es mayor en las laparotomías ($r=0,62$; $p=0,096$) que en las laparoscopias ($r=0,382$; $p=0,088$).

Por lo tanto, podemos concluir que en nuestra serie, la obesidad no influye de forma importante en la prolongación de los tiempos quirúrgicos en las cirugías por laparoscopia. Esta correlación es más importante, aunque sin significación estadística, en el abordaje laparotómico.

7.3.6 Conversiones a laparotomía

La tasa de conversión a laparotomía en nuestra serie fue de un 10,4%. Esta cifra no difiere demasiado a la tasa que describen Palomba^{108,140} (13,2 y 13,9%) o Mourits¹¹⁶ (10,8%) en sus estudios. Walker et al. (estudio LAP-2)¹¹⁹, publicaron el porcentaje de reconversiones más alto hasta el momento (25,8%). Observaron que el riesgo de conversión a LPT aumentaba con la edad de la paciente y el mayor IMC.

En nuestro estudio, consideramos a las pacientes a las que se realizó conversión de cirugía laparoscópica a laparotómica como pacientes del grupo de cirugía laparoscópica a todos los efectos. Es decir, clasificamos a las pacientes por intención de tratar. En los estudios randomizados revisados se ha seguido el mismo criterio.

Tal y como refleja la **tabla 18**, en todos los casos se trató de estadios I y 7 de ellos eran de histología favorable. Sin embargo, más de la mitad eran obesas y 6 de ellas tenían antecedente de cirugía abdominal previa. Lo cual, nos lleva a concluir que en nuestra serie, el estadio y tipo histológico no fueron factores que condicionaron dificultad en la técnica laparoscópica, sino que este riesgo aumentaba con el IMC y el antecedente de cirugía previa abdominal, por el síndrome adherencial secundario.

El postoperatorio, en general, de estas pacientes fue similar al descrito para el grupo de LPT, con mayor estancia hospitalaria y mayor necesidad de analgesia. En cuanto a la supervivencia, las 4 muertes descritas no obedecieron al proceso tumoral endometrial. En el estudio de Palomba et al.¹³⁹ de 2014 acerca del pronóstico de las pacientes a las que se realiza conversión de cirugía laparoscópica a laparotómica no se evidenció un mayor número de complicaciones postoperatorias ni empeoramiento de

la supervivencia, por lo que concluyen que la conversión a laparotomía no debe considerarse una complicación de la cirugía per se. En nuestra serie, tampoco hemos evidenciado una mayor tasa de complicaciones o empeoramiento de la supervivencia por el proceso oncológico.

7.3.7 Estimación de costes

Aunque no constituyó un objetivo principal ni específico cuando diseñamos el estudio, con los datos obtenidos, podemos inferir una estimación del coste económico de ambos procedimientos.

La Conselleria de Sanitat, en la Comunidad Valenciana, establece las tarifas por procesos hospitalarios agrupándolas por GRD (Grupos relacionados por el diagnóstico). Se trata de un sistema de clasificación que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital con el coste que representa su asistencia. Así, agrupados como GRD354 y GRD355 encontramos “Procedimientos sobre útero, anejos por neoplasia maligna no ovárica ni de anejos, con o sin complicaciones”. El tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio entraría en este apartado, sin distinguir entre abordaje laparotómico o laparoscópico. El coste medio estimado de estos procedimientos es de 7001,27 euros (“con complicaciones”) y 5260,85 euros (“sin complicaciones”).

No obstante, en nuestro medio, podemos, en función del material quirúrgico utilizado y los días de estancia postoperatoria, hacer un cálculo para estimar cual de las dos técnicas supone un mayor coste sanitario.

En las cirugías mediante abordaje laparotómico se utilizó en todos los casos material no desechable, es decir, reutilizable; con lo cual, podemos hacer una estimación del coste del material con el cálculo del número de suturas utilizadas de media en este tipo de cirugía. Así, considerando que se utilizan de media alrededor de 15 suturas de material de reabsorción retardada del número 1 de la empresa Ethicon™ cuyo precio en nuestro hospital es de 5,20 euros por unidad; podemos

Discusión

estimar que el coste por intervención quirúrgica es de 78 euros. Además, en general, utilizamos el aspirador modelo Yankauer UniversalTM de Covidien S.L., con un coste de 1,60 euros la unidad. El cierre de la piel en ambas técnicas lo realizamos con grapas, que se comercializan con un determinado número de unidades, con lo cual, utilizamos una grapadora en cada intervención, independientemente de la diferencia de tamaño de las incisiones en una técnica y otra. Es por ello, que consideramos que el coste de ese material no influye en la comparativa de ambas técnicas.

En las cirugías por vía laparoscópica, en el período en que se realizó el estudio, se utilizaron en todos los casos trócares desechables, de la empresa Covidien S.L. El precio de este material, por unidad en nuestro hospital es de 32,8 euros los de un diámetro de 5mm y 35,1 euros los de 10 mm. Teniendo en cuenta que se utilizan 2 trócares de cada medida, el precio por intervención quirúrgica es de 135,8 euros. Además, de media, utilizamos unas 4 unidades de sutura de reabsorción retardada del número 1, lo que supone un gasto de 20,8 euros por intervención. A esto hay que sumarle el coste del aspirador de la empresa Lagis (25 euros) y la bolsa para extraer los ganglios modelo EndocatchTM de Covidien S.L. (32,67 euros).

Cabe mencionar, que desde hace un tiempo, disponemos de trócares reutilizables para este tipo de cirugía, con lo cual, hoy en día el gasto es menor.

Estimamos así, un coste en cuanto a material desechable de 79,6 euros por intervención en la cirugía laparotómica y de 214,27 euros en la laparoscópica.

Otro de los parámetros que podemos utilizar para este fin es la estancia media hospitalaria postoperatoria en ambas técnicas. El importe de un día de estancia en planta de hospitalización tras una intervención quirúrgica (según el Sistema de Información Económica de nuestro hospital) es de 498,06 euros. Si la mediana de días de estancia postoperatoria para el grupo de laparotomía es de 7 días, y de 3 para el de laparoscopia, obtenemos un gasto medio de 3486,42 y 1494,18 euros respectivamente.

Por lo tanto, si sumamos el coste de material quirúrgico y los el de la estancia hospitalaria, obtenemos un coste de 1708,45 euros de media en el grupo de laparoscopia y de 3566,02 euros en el de laparotomía.

Tabla 19: Estimación de los costes

	Suturas	Trócares	Aspirador	Bolsa	Estancia	COSTE
LPT	78 €		1,60€		3486,42€	3566,02€
LPC	20,8€	135,8€	25€	32,67€	1494,8€	1708,45€

Debe tenerse en consideración el posible aumento de costes derivado del tipo de pacientes con cáncer de endometrio (obesas, de edad avanzada, con patologías médicas crónicas), con mayor riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico, con el aumento de costes que conlleva, si bien no hemos encontrado diferencias al respecto entre los dos grupos.

Concluimos pues, que incluso resultando en un mayor gasto el propio procedimiento quirúrgico por LPC, la disminución en la estancia hospitalaria, se traduce en que esta vía sea más económica en el coste total.

7.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo con las limitaciones y sesgos que ello conlleva. Se ha efectuado, por tanto, un estudio observacional, analítico y longitudinal con la dificultad adherida que supone la recogida y el tiempo de seguimiento necesario de la cohorte para valorar la variable resultado principal (supervivencia e intervalo libre de enfermedad).

El tamaño muestral (n= 147) se ha visto limitado y determinado de acuerdo a la prevalencia en nuestro medio, la selección, criterios de inclusión y recogida de casos, el periodo de seguimiento y el plan de trabajo del estudio. Si bien éste podría ser mayor (a costa de aumentar el tiempo de estudio necesario), no se ha visto afectado el análisis estadístico efectuado, siendo suficiente para encontrar significación estadística en las variables principales del estudio.

En cuanto al análisis de los **errores sistemáticos**:

1.- **Sesgo de selección.** Se ha realizado la búsqueda de los casos a través de los registros de tumores disponibles en el Servicio de Anatomía Patológica y Biobanco del Hospital así como en los registros de nuestro Servicio, con las limitaciones y pérdidas que esta selección puede suponer. En todo caso, estas limitaciones han sido las mismas para ambos grupos puesto que la inclusión se ha hecho a partir del diagnóstico anatomopatológico disponible, dentro del periodo establecido de estudio (1998-2009), con los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos.

Para controlar el sesgo de “sobrevida selectiva” y evitar incluir en el grupo de LPC pacientes con mejores factores pronósticos iniciales, se han recogido los antecedentes patológicos y variables clínicas basales de las pacientes efectuando el pertinente estudio de homogeneidad de acuerdo a estos factores. Existe homogeneidad en cuanto a las variables explicativas basales (**tabla 16**), con un periodo de seguimiento máximo igual en ambas cohortes (60 meses), siguiendo un protocolo quirúrgico y de seguimiento común expuesto previamente.

Asimismo, cabe destacar que se han efectuado subgrupos de acuerdo a la estadificación tumoral, siendo el estadio I (el de mayor prevalencia e interés) analizado también de forma independiente al resto de estadios (apartado 6.6) y homogeneizando ambos grupos por estadios.

Al tratarse de un estudio de cohortes, se han tenido en cuenta las pérdidas en el seguimiento de las pacientes siendo un total de 4, con una distribución uniforme en ambos grupos.

2.- Sesgo de información. La recogida de datos se ha efectuado con la revisión exhaustiva de cada historia clínica en formato físico (papel) de las pacientes incluidas en el estudio (principal dificultad del trabajo), por un único investigador, controlando así la variabilidad interobservador en la recogida de datos y con criterios de recogida y valoración uniformes. El hecho de no tener acceso a una base de datos informatizada ha supuesto la inaccesibilidad a algunos datos, recurriendo para ello a fuentes múltiples de datos (informes y bases de datos interservicios) y dejando constancia de los valores desconocidos en el análisis estadístico, sin diferencias en los datos no disponibles en ambos grupos.

Las pacientes que requirieron conversión a laparotomía, han sido incluidas en el grupo de laparoscopia, siguiendo el criterio de análisis por intención de tratar.

Existe también el sesgo que pudiera suponer la introducción (a partir de 2004) e inicio de la técnica laparoscópica en tanto en cuanto pudiera suponer mayores complicaciones operatorias y peores resultados. Por ello, se ha detallado la evolución del tiempo quirúrgico por esta vía (**gráfico 21**) así como las complicaciones presentadas en ambos grupos.

Por otro lado, se ha efectuado en todos los casos (dado el amplio intervalo del estudio y la evolución de las estadificaciones) la reestadificación del estadio, estableciéndose de acuerdo a la estadificación FIGO de 2009.

En cuanto al análisis de costes, destacar que se trata de una estimación aproximada del coste económico de acuerdo a la estancia hospitalaria propia de nuestro Servicio y coste del material quirúrgico también propio de nuestro Centro, no siendo uno de los objetivos de análisis del estudio.

3.- **Sesgo de confusión.** Se han analizado de forma independiente a los resultados, variables que pudieran ser factores de riesgo, actuar como factores de confusión y artefactar los resultados tales como la obesidad (a través del IMC), la estadificación tumoral (estratificando por subgrupos en el estudio de homogeneidad y analizando de forma independiente el estadio I) , la tasa de conversión a laparotomía (**tabla 18**), el análisis de la realización o no de linfadenectomía pélvica en realización a la aparición de recidiva (**gráfico 19**) y el tiempo de seguimiento de los grupos (siendo en ambos grupos de un máximo de 60 meses).

Teniendo en cuenta los errores sistemáticos previamente expuestos, debemos destacar la validez interna del estudio y su aplicabilidad clínica. La fortaleza del mismo radica en que se trata de un estudio poblacional, y la muestra extraída y tratada en nuestro medio mostrando las características epidemiológicas y los resultados obtenidos en nuestro Servicio. Este enfoque proporciona solidez e interés a nuestros resultados en cuanto que reflejan nuestra actividad asistencial en la práctica clínica habitual.

De otra parte, esto pudiera suponer una limitación en cuanto a validez externa del mismo y su generalización y aplicabilidad fuera de nuestro medio, motivo por el cual se han detallado exhaustivamente las técnicas quirúrgicas realizadas y nuestra casuística. Asimismo, se han analizado detalladamente y de forma comparativa con la evidencia disponible, nuestros resultados a lo largo de la discusión, con vistas a las inferencias y comparaciones poblacionales válidas a partir de nuestro estudio.

7.5 PUNTOS CLAVE DEL ESTUDIO

Del análisis de nuestros datos, los resultados y la discusión se derivan los siguientes datos importantes, o puntos clave:

- Los datos clínicos que se asociaron con más frecuencia a las mujeres diagnosticadas cáncer de endometrio (CE) en nuestra serie fueron: multiparidad, edad avanzada, menopausia, obesidad, hipertensión y diabetes.
- El síntoma principal, fue el sangrado uterino anormal y la mayoría se diagnosticaron por estudio tras este síntoma.
- El grosor endometrial medio medido por ecografía fue 14 mm.
- El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma endometriode bien diferenciado y en estadios iniciales.
- La realización de histeroscopia para el diagnóstico fue segura y no empeoró la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad.
- El tiempo operatorio fue mayor en el grupo de las pacientes intervenidas mediante laparoscopia, y se fue reduciendo progresivamente conforme se progresó en la curva de aprendizaje.
- Las pacientes tratadas por laparoscopia presentaron menos dolor postoperatorio.
- La estancia hospitalaria fue claramente más corta en las pacientes tratadas por laparoscopia.
- El intervalo libre de enfermedad y la supervivencia estuvo claramente influenciado por el estadio. A mayor estadio, menor supervivencia.

Discusión

- La realización de linfadenectomía pélvica no influyó en las curvas de supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad.
- Puesto que se utilizó manipulador uterino en la técnica laparoscópica, se deduce que su uso no empeoró la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad
- No hubo diferencias en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de enfermedad entre las pacientes tratadas por laparoscopia y por laparotomía.
- La tasa de conversiones de cirugía laparoscópica a laparotómica no fue superior a las descritas en la literatura. Estas pacientes se comportaron en el postoperatorio de forma similar a las del grupo de laparotomía.
- La obesidad se correlacionó más con el aumento de los tiempos quirúrgicos en la cirugía laparotómica que en la laparoscópica.
- El coste económico de vía laparoscópica resulta menor en global que la vía laparotómica por la disminución de los días de estancia postoperatoria.



8. CONCLUSIONES



- El tiempo quirúrgico empleado en la laparotomía es menor que en la laparoscopia. Estas diferencias disminuyen progresivamente conforme se adquiere experiencia en la realización de la técnica quirúrgica.
- Las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio y tratadas por laparoscopia presentan menor incidencia de dolor postoperatorio que aquellas tratadas por laparotomía.
- La estancia hospitalaria es significativamente menor en las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio tratadas por laparoscopia que en aquellas tratadas por laparotomía.
- No hay diferencias en cuanto a sangrado y complicaciones intra y postoperatorias entre las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por laparoscopia y las tratadas por laparotomía.
- No hay diferencias en el intervalo libre de enfermedad entre las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por laparoscopia y aquellas tratadas por laparotomía.
- No hay diferencias en la supervivencia entre las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por laparoscopia y por laparotomía.





9. BIBLIOGRAFÍA



1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1): 9-29.
3. El cáncer en España 2013 [Internet]. Sociedad española de oncología médica [cited 2014 Jun 12]. Available from: <http://www.seom.org/>.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: 103-04.
5. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(5): 1141-49.
6. Cáncer de Endometrio. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2010.
7. Plaxe SC, Mundt, AJ. Overview of endometrial Carcinoma. In: UpToDate, Goff, B (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
8. Hauspy J, Jiménez W, Rosen B, Gotlieb WH, Fung-Kee-Fung M, Plante M. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32(6): 570-79.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15: 10-17.
10. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010; 21: 1851-56.
11. Chen L, Berek J. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors. In: UpToDate, Goff, B (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
12. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1974; 2: 122-9.
13. Gusberg SB. The risk and fall of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1989; 35(1): 124.

Bibliografia

14. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:1213.
15. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Fraquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD000402.
16. Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
17. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 1739-48.
18. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.539.
19. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 431-8.
20. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators - mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med.* 2003; 348: 618-29.
21. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949: 237-42.
22. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004 ; 94(2): 256-66.
23. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor K, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 855-66.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:1475-78.

25. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*. 2011; 18: 732-53.
26. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 756-58.
27. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366: 491-05.
28. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 1999; 72(2): 138-42.
29. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res*. 1989; 49(23): 6828-31.
30. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*. 2008; 98(9): 1582-85.
31. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003; 104(6): 669-76.
32. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*. 2010; 24(5): 345-53.
33. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta- analysis. *Diabetologia*. 2007; 50: 1365-74.
34. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006; 106: 2376-81.
35. Thompson D, Easton DF and the Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1358-65.

Bibliografía

36. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 7-10.
37. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 13, 2014).
38. Lachance JA, Everett EN, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 101: 470-75.
39. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM; Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996; 143(12): 1195-02.
40. Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76: 373-37.
41. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1998; 76: 784-86.
42. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(4): R263-71.
43. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2010; 103: 933-38.
44. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008; 121: 501-08.
45. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer.* 2011; 11: 96-107.
46. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 931-40.
47. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol.* 2012; 176(4): 269-78.

48. Lomo LC, Hecht JL. Endometrial Carcinoma: histopathology and pathogenesis. In: UpToDate, Goff DS, Garcia RL (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
49. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. En: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer-Verlag; 1995.p. 439-86.
50. Endometrial Cancer. Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2014.
51. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 924-30.
52. Ignar-Trowbridge D, Risinger JI, Dent GA, Kohler M, Berchuck A, McLachlan JA, et al. Mutations of the Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1992; 167(1): 227-32.
53. Doll A, Rigau M, Abal M, Monge M, Colás E, Llauradó M, et al. Perfiles moleculares del cáncer de endometrio. En: Cabero Roura L, Balagueró L, Lailla JM, Xercavins J. XV Curso Intensivo De Formación Continuada Ginecología Oncológica Y Patología Mamaria. Barcelona, Ediciones Ergon, S.A., 2008.p. 129-34.
54. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, Rice JM, Nakajima R, Tanizawa O, et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. Cancer Res. 1993; 53(8): 1883-88.
55. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol. 2000; 13(3): 295-308.
56. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch. 2004; 444(3): 213-23.
57. Zheng W, Liang SX, Yu H, Rutherford T, Chambers SK, Schwartz PE. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. Int J Surg Pathol. 2004; 12(3): 207-23.
58. Maxwell GL, Berchuck A. Biología y genética. En: Berek JS, Hacker NF. Ginecología oncológica práctica. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006. Pags 3-42.

Bibliografía

59. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007; 44(6): 353-62.
60. Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, Aittomäki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol.* 200; 80(3): 346-49.
61. Suehiro Y, Umayahara K, Ogata H, Numa F, Yamashita Y, Oga A, et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in patients with endometrioid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000; 29(1): 75-82.
62. Susini T, Amunni G, Molino C, Carriero C, Rapi S, Branconi F, et al. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: dNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer.* 2007; 109(5): 882-90.
63. Chen L, Berek JS. Endometrial Carcinoma: clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Goff, B (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(2): 413-25.
65. Feldman S. Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease.. In: UpToDate, Goff B, Levine D (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
66. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005; 33(4): 247-52.
67. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102(2): 133-36.
68. ACOG Committee Opinion No. 426: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 462-64.
69. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. Costeffectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas.* 2003; 45: 275–82.

70. Clark TJ. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16: 305-11.
71. Mehaseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol*. 2012; Article ID 676032, 10 pages. Epub 2012 Feb 16.
72. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. En DiSaia PJ, Creasman Wt, (Ed). *Clinical gynecologic oncology*. 7th Edition. St Louis: Mosby; 2007. p. 147-184.
73. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol*. 2000; 23: 260-05.
74. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32(10): 990-99.
75. Guía Clínica del Adenocarcinoma de endometrio. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Coordinación: Enrique García. Enero 2007.
76. Plaxe SC. Endometrial Carcinoma: pretreatment evaluation, staging and surgical treatment. In: *UpToDate*, Goff, B (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2014.
77. Kinkel K, Yu KK, Kaji Y, Segal MR, Powell CB, Hricak H. Radiological staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999; 212: 711-18.
78. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012; 262(2): 530-37.
79. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009; 105 (2): 103- 04.
80. Sobotta .Atlas de Anatomía Humana. 19ª Ed. vol 2. Ed. Panamericana; 1992.
81. Lee TS, Jung JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(1): 52-57.
82. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000; 76(3): 357-61.

Bibliografia

83. Tenney M, Walker JL. Role of laparoscopic surgery in the management of endometrial cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(5): 559-67.
84. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet*. 2009; 373: 125-36.
85. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 3668-75.
86. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, et al. Systematic pelvic and paraortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol*. 1996; 62: 360-65.
87. Reich H, DeCaprio J, McFlynn F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg*. 1998; 5: 213-16.
88. Querleu D, Lebac E, Castelain B. Laparoscopic pelvis lymphadenectomy in staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 579-81.
89. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit E. Laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 1993; 82: 741-47.
90. Magrina JF, Serrano L, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and radical or modified radical vaginal hysterectomy for endometrial and cervical carcinoma: preliminary experience. *J Gynecol Surg*. 1995; 11: 147-51.
91. Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, Surwit EA. Laparoscopic assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993; 51: 33-38.
92. Barnett JC, Judd JP, Wu JM, Scales CD Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(3): 685-93.
93. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 222-31.
94. Abu-Rustum N.R., Gomez J.D., Alektiar K.M., Soslow R.A., Hensley M.L., Leitao M.M. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2009; 115: 236-38
95. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1165-72.

96. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010; 119: 60-64.
97. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 456-62.
98. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(1): 97-112.
99. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet.* 2000; 134: 1404-11.
100. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(3): 744-51.
101. Arndt-Miercke H, Martin A, Briese V, Fietkau R, Gerber B, Reimer T. Transection of vaginal cuff is an independent prognostic factor in stage I endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34 (2): 241-6.
102. Schwartz, PE. Type II endometrial carcinomas (eg, serous, clear cell, mucinous). In: UpToDate, Goff, B (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
103. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznick RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol.* 2007; 62(1): 28-34.
104. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 123(2): 205-7.
105. Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, Guerrieri ME, Greco C, Genazzani AR. Analysis of failures in patients with FIGO stage IIIc1-IIIc2 endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(1): 201-5.
106. Plaxe SC, Mundt AJ. Approach to adjuvant treatment of endometrial cancer. In: UpToDate, Goff, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.

Bibliografía

107. Rasool N, Fader AN, Seamon L, Neubauer NL, Shahin FA, Alexander HA, et al. Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: an analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(1): 10-14.
108. Palomba S, Ghezzi F, Falbo A, Mandato VD, Annunziata G, Lucia E, et al. Laparoscopic versus abdominal approach to endometrial cancer: a 10- year retrospective multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(3):425-33.
109. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(2): 94-100
110. He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20(4): 413-23.
111. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: CD006655.
112. Granado S, Reza M, Callejo D, Blasco JA. Eficacia y seguridad de la histerectomía y linfadenectomía laparoscópica en el cáncer de endometrio. Unidad de evaluación de tecnologías sanitarias, Agencia Laín Entralgo. 2009. Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social de (España). ISBN: 978-84-451-3245-6.
113. Kadar N. Port-site recurrentes following laparoscopic operations for gynaecological malignancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 1308- 13.
114. Wang PH, Yen MS, Yuan CC, Chao KC, Ng HT, Lee WL, et al. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: posible mechanisms and prevention. *Gynecol Oncol.* 1997; 66(1): 151-55.
115. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15: 776-779.
116. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, Brugge HG ter, Sijde R van der, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8): 763-71.
117. Janda M, Gebiski V, Forder P, Jackson D, Williams G, Obermair A. Total laparoscopic versus open surgery for stage I endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials.* 2006; 27(4): 353-63.

118. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8): 772-80.
119. 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 LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5331-36.
120. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(7): 695-700.
121. Lu Q, Liu H, Liu C, Wang S, Li S, Guo S, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a prospective randomized study with 11-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139(11): 1853-59.
122. Zullo F, Palomba S, Russo T, Falbo A, Costantino M, Tolino A, et al. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(4):1344-52.
123. Zullo F, Palomba S, Falbo A, Ruso T, Mocciaro R, Tartaglia E, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(3): 296-9.
124. Zhang H, Cui J, Jia L, Hong S, Kong B, Li D. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2012; 116(3): 185-91.
125. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, Ruso T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009; 112(2): 415-21.
126. Malzoni, M., Tinelli, R., Cosentino, F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112: 126–133.

Bibliografía

127. Histerectomía total laparoscópica. Piñero OC, López JA, Martínez, JC. [Internet] ISBN: 978-84-616-4467-4.
128. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 92: 789-793.
129. Iavazzo C, Gkegkes I. The role of uterine manipulators in endometrial cancer recurrence after laparoscopic or robotic procedures. *Arch gynecol Obstet.* 2013; 288: 1003-09.
130. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2001; 80(3): 378-82.
131. Eltabbakh GH, Mount SL. Laparoscopic surgery does not increase the positive peritoneal cytology among women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(2): 361-4.
132. Lim S, Kim HS, Lee KB, Yoo CW, Park SY, Seo SS. Does the use of a uterine manipulator with an intrauterine balloon in total laparoscopic hysterectomy facilitate tumor cell spillage into the peritoneal cavity in patients with endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(5):1145-49.
133. Chu CS, Randall TC, Bandera CA, Rubin SC. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2003; 88(1): 62-65.
134. Schneider A. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic- assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2004; 94(3):861; author reply.
135. Querleu D, Ocelli B, Leblanc E, Narducci F. Three cases of vaginal cuff recurrence of endometrial cancer after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2): 495-6; author reply.
136. Holland CM, Latimer JA, Crawford RA. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2003; 92(3): 1015-6; author reply 6-7.
137. Hollub Z. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic- assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2003; 90: 495; author reply 496-97.
138. Mueller F, Czaja N, Ulrich U. The laparoscopic-assisted vaginal approach to early endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282(2): 177-83.

139. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 319-324.
140. Palomba S, Ghezzi F, Falbo A, Mandato VD, Annunziata G, Lucia E, et al. Conversion in endometrial cancer patients scheduled for laparoscopic staging: a large multicenter analysis: Conversions and endometrial cancer. *Surg Endosc*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]. PMID: 25005010.







10. ANEXOS



Tabla 20: Sistema GRADE para la asignación de evidencia científica⁶.

Grado de recomendación	Riesgos / Beneficios	Calidad de la evidencia	Implicaciones
1A Fuerte recomendación Evidencia alta calidad	Los beneficios claramente superan los riesgos.	Evidencia soportada por estudios randomizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios.	<i>Fuerte recomendación. Puede aplicarse en la mayoría de pacientes y circunstancias sin reserva.</i>
1B Fuerte recomendación Evidencia moderada	Los beneficios claramente superan los riesgos.	Evidencia soportada por estudios randomizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio.	<i>Fuerte recomendación. Aplicable en la mayoría de pacientes.</i>
1C Fuerte recomendación Evidencia baja	Los beneficios parecen superar los riesgos.	Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o estudios randomizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta.	<i>Recomendación relativamente fuerte. Puede modificarse cuando haya evidencia de más calidad.</i>
2A Débil recomendación Evidencia alta	Beneficios equilibrados con los riesgos y costes.	Evidencia soportada por estudios randomizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios.	<i>Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser válidas en función del paciente.</i>
2B Débil recomendación Evidencia moderada	Beneficios equilibrados con riesgos y costes, con cierta incertidumbre en la estimación de los mismos.	Evidencia soportada por estudios randomizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio.	<i>Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser de elección.</i>
2C Débil recomendación Evidencia baja	Incertidumbre clara en la estimación del equilibrio entre beneficios y riesgos/costes.	Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o estudios randomizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta.	<i>Muy débil recomendación. Otras alternativas son igualmente válidas.</i>

Tabla 21: Metodología para la asignación del nivel de consenso entre expertos⁶.

Categoría E	Estándar	Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría OC	Opción de consenso	Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría O	Opción	Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo.



10.1 RELACIÓN DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Incidencia y mortalidad en mujeres	28
Tabla 2: Factores de riesgo asociados a la aparición de CE	30
Tabla 3: Características diferenciales de los subtipos histológicos de CE	35
Tabla 4: Tipos histológicos de tumores epiteliales de endometrio y lesiones relacionadas (OMS 2003)	36
Tabla 5: Grado histológico FIGO	36
Tabla 6: Recomendación de datos a incluir en el informe anatomopatológico	38
Tabla 7: Estudio preoperatorio y de extensión	46
Tabla 8: Estadificación FIGO 2009	48
Tabla 9: Cambios entre la estadificación FIGO 1988 y 2009	48
Tabla 10: Estadios clínicos del cáncer endometrial FIGO 1971	48
Tabla 11: Factores adicionales de mal pronóstico	54
Tabla 12: Grupos de riesgo de recidiva para los estadios iniciales	58
Tabla 13: Posibilidades terapéuticas de la recidiva del CE tipo 1	67
Tabla 14: Casuística de neoplasias del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Alicante	95
Tabla 15: Recidivas y muertes	106
Tabla 16: Estudio de homogeneidad de los grupos	108
Tabla 17: Variables quirúrgicas y de postoperatorio	111
Tabla 18: Conversiones a laparotomía	125
Tabla 19: Estimación de los costes	145
Tabla 20: Sistema GRADE para la asignación de evidencia científica	173
Tabla 21: Metodología para la asignación del nivel de consenso entre expertos....	174

10.2 RELACIÓN DE FIGURAS

Pág.

Figura 1: Nervios y vasos en la pared abdominal posterior, plexo lumbar	50
Figura 2: Ganglios linfáticos, pared lateral pelvis femenina	51
Figura 3: Colocación de los trócares	86
Figura 4: Manipulador uterino modelo Clermont-Ferrand	86
Figura 5: Resultado final de la linfadenectomía pélvica por LPC	89
Figura 6: Resultado final del tratamiento del CE por LPC	89



10.3 RELACIÓN DE GRÁFICOS

Pág.

Gráfico 1. Incidencia global de cáncer en mujeres prevista para 2015 según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	27
Gráfico 2. Mortalidad por tipos de tumores en mujeres	29
Gráfico 3: Distribución por estadios	101
Gráfico 4: Tipos histológicos	102
Gráfico 5: Grado histológico	102
Gráfico 6: Localización de las recidivas	103
Gráfico 7: Tiempo transcurrido hasta la recidiva	104
Gráfico 8: Localización de las recidivas asociadas a mortalidad	105
Gráfico 9: Tiempo transcurrido hasta la muerte por recidiva	105
Gráfico 10: Estancia mayor de 4 días	110
Gráfico 11: Diferencias en morbilidad (recidivas)	113
Gráfico 12: Diferencias en mortalidad (curva de supervivencia)	114
Gráfico 13: Curvas de morbilidad (recidiva) por estadios	115
Gráfico 14: Curvas de supervivencia por estadios	116
Gráfico 15: Tiempo transcurrido hasta la recidiva en estadios I	117
Gráfico 16: Tiempo transcurrido hasta la muerte por recidiva en estadios I	118
Gráfico 17: Curvas de morbilidad (recidiva) por grupos en estadios I	119
Gráfico 18: Curvas de mortalidad por grupos en estadios I	120

Gráfico 19: Linfadenectomía pélvica y recidiva.....	121
Gráfico 20: Histeroscopia y recidiva.....	122
Gráfico 21: Evolución tiempo quirúrgico en laparoscopia.....	123

10.4 RELACIÓN DE ALGORITMOS

Pág.

Algoritmo 1: Tratamiento complementario del CE tipo 1 según estadios FIGO	63
Algoritmo 2: Tratamiento del CE tipo 2 (seroso, células claras)	63



10.5 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

VARIABLES DEL ESTUDIO

Filiación y antecedentes

- Nº registro
- Nombre
- NHC
- Edad
- Menarquia
- Menorragia?: si/no
- Embarazos
- Partos
- Cesáreas
- Cirugía abdominal previa: si/no
- Nº intervenciones abdominales previas:
- Especificar qué intervenciones:
- Tto hormonal previo: si/no
- ¿Qué tto?: TMX, THS,
- ¿HTA?: si/no
- IMC:
- Diabetes o intolerancia HC: si/no
- Patología ginecológica previa: si/no
- Especificar qué patología:
- Otros tumores:
- Tipo de tumor
- Ant familiar tumoral: si/no
- ¿Ca familiar mama/colon/endometrio/ovario?
- Otros antecedentes

Historia actual neoplasia endometrio

Primer síntoma: Metrorragia, dolor, Hallazgo ecográfico

Ecografía:

- Grosor endometrial en mm
- ¿Invade > 50% miometrio?
- ¿Invade cérvix?

Anexos

Histeroscopia si/no

- Diagnóstico: Previo a histeroscopia / Tras histeroscopia
- Localizado / difuso
- Afecta cerviz: si / no

Tipo histológico:

Hb: Hto:

Ca 125: Ca 19.9: CEA:

TAC:

- Sospecha afectación extrauterina: si/no
- Tipo de afectación: Ganglionar / otra (especificar)

Cirugía:

- TOTAL LAPAROSCÓPICA / VAGINAL ASISTIDA / ABDOMINAL
- Linfadenectomía pélvica: si/no. Nº ganglios:
- Linfadenectomía paraaórtica: si/no. Nº ganglios:
- Preparación intestinal: si/no. Tipo:
- Tiempo quirúrgico en minutos:
- Diferencial hemoglobina (previa – postcirugía)
- Estimación del sangrado:
- Transfusión intraoperatoria: si/no
- Complicaciones: si/no
- Describir:
- ¿Reconversión a laparotomía?

¿Analgesia con opiáceos? SI/NO.

Pautada / añadida.

Valoración enfermería: No avisa / Avisas 1-2 veces / Avisas > 2 veces

Días de estancia postoperatoria:

Complicaciones: si/no

- Infecciosas: si/no. Describir
- Hemorrágica: si/no. Describir.
- Otras:

COMENTARIOS

Estadificación quirúrgica FIGO 2009:

Tipo histológico:

Grado diferenciación:

¿Tratamiento adyuvante? SI/NO

¿Radioterapia?: SI/NO

Quimioterapia: SI / NO

¿Qué fármacos?

Visitas de revisión:

- Fecha de visita
- Tiempo transcurrido en meses desde la cirugía
- Estado de la revisión:
 - Vive sin recidiva
 - Vive con recidiva
 - Muere por recidiva
 - Muere por otra causa

- Si recidiva: Especificar: Tipo y tratamiento.

