

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Nuevas aportaciones clínico-biológicas
del cáncer de endometrio**

Julia Carriles Guerrero

2017

EL PROF. Dr. D. FRANCISCO S. LOZANO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Nuevas aportaciones clínico-biológicas del cáncer de endometrio**”, realizada por **D. Julia Carriles Guerrero**, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste, y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca, a 10 de julio de 2017.

Fdo.: Prof. D. Francisco S. Lozano Sánchez

EL PROF. Dr. D. ÁNGEL GARCÍA SÁNCHEZ, PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que **D. Julia Carriles Guerrero** ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “**Nuevas aportaciones clínico-biológicas del cáncer de endometrio**”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca, a 10 de julio de 2017.

Fdo.: Prof. D. Ángel García Sánchez

EL PROF. Dr. D. JAVIER GARCÍA CRIADO, PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que **D. Julia Carriles Guerrero** ha realizado bajo su tutoría el trabajo titulado “**Nuevas aportaciones clínico-biológicas del cáncer de endometrio**”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca, a 10 de julio de 2017.

Fdo.: Prof. D. Javier García Criado

A mi familia.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer la colaboración de todas las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Angel García Sánchez por su ayuda generosa, por su cercanía, por su amabilidad y su absoluta disponibilidad siempre que lo he necesitado a lo largo de todo el proceso.

Al Dr. Rogelio González Sarmiento y a Marta Fernández, director científico e investigadora, respectivamente, del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) por permitirme colaborar en este proyecto de forma desinteresada.

Al Dr. Rubén Diez Rodríguez por ayudarme con el planteamiento y manejo estadístico de los datos, por hacer fácil lo difícil, por su paciencia en sus explicaciones y siempre con una amabilidad infinita.

Al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Salamanca, adjuntos y residentes, que participaron en mi formación como ginecóloga y se convirtieron en amigos, por motivarme a realizar este proyecto y a mejorar a nivel humano y profesional.

A las pacientes que se enfrentan al cáncer de endometrio y nos animan a continuar investigando.

A mi familia, por el esfuerzo conjunto que han hecho conmigo para sacar este proyecto adelante, por ayudarme y quererme.

A mi hermano, por ayudarme generosamente en los aspectos informáticos, por su paciencia, por su sacrificio para compatibilizar sus obligaciones laborales con mis innumerables peticiones, por su gran diligencia y su efectividad.

A mi madre, por su cariño y apoyo incansable, por animarme a resistir cuando las fuerzas flaquean, por sus consejos y su sensibilidad, por educarme en la disciplina y la tenacidad, tan importantes en un proyecto de investigación y en la vida en general.

A mi padre, por transmitirme la vocación por la Ginecología, por inculcarme la necesidad de ser mejor cada día como persona y como profesional, por enseñarme la importancia del componente humano de un buen médico, por seguir enseñándome cosas nuevas cada día con su energía inagotable y su cariño.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Epidemiología	1
1.2. Etiopatogenia y factores de riesgo	5
1.2.1. Edad y raza	6
1.2.2. Obesidad	6
1.2.3. Diabetes Mellitus	9
1.2.4. HTA	10
1.2.5. Paridad	10
1.2.6. Menarquia y menopausia	11
1.2.7. Tratamientos hormonales	11
1.2.8. Predisposición familiar y genética	14
1.3. Biología molecular y genética	15
1.3.1. Protooncogenes de proliferación e invasión tumoral	18
1.3.2. Marcadores de apoptosis	20
1.3.3. Inestabilidad de microsatélites	23
1.3.4. Receptores hormonales	24
1.4. Clasificación histológica y anatomía patológica	25
1.4.1. Adenocarcinoma endometriode	29
1.4.2. Carcinoma mucinoso	30
1.4.3. Carcinoma seroso	30
1.4.4. Carcinoma de células claras	31
1.4.5. Carcinoma de células escamosas	31
1.4.6. Carcinoma indiferenciado	31
1.4.7. Carcinoma mixto	31
1.5. Clínica	32
1.6. Diagnóstico y estudio de extensión	33

1.6.1.	Ecografía transvaginal	33
1.6.2.	Biopsia endometrial	34
1.6.3.	Marcadores tumorales	36
1.6.4.	Pruebas de imagen complementarias	37
1.7.	Estadificación tumoral	38
1.7.1.	Patrones de diseminación	38
1.7.2.	Clasificación FIGO	39
1.7.3.	Procedimiento quirúrgico	42
1.8.	Tratamiento	48
1.8.1.	Tratamiento quirúrgico	48
1.8.2.	Tratamiento adyuvante	48
1.8.3.	Tratamiento conservador	57
1.9.	Seguimiento	59
1.10.	Recidivas	60
1.11.	Supervivencia y factores pronósticos	64
1.11.1.	Edad y raza	64
1.11.2.	Tipo y Grado histológico	65
1.11.3.	Estadio e invasión miometrial	67
1.11.4.	Invasión linfovascular y micrometástasis	68
1.11.5.	Ploidía	69
1.11.6.	Perfil genético	70
1.11.7.	Perfil hormonal	71
1.11.8.	Supervivencia global y libre de enfermedad	72
2.	Objetivos	79
3.	Material y métodos	81
3.1.	Diseño del estudio	81
3.2.	Manejo de las pacientes	87
3.3.	Estudio molecular de tejido tumoral	90
3.3.1.	Análisis inmunohistoquímico	90
3.3.2.	Estudio mutacional de genes asociados al carcinoma de endometrio esporádico	91
3.4.	Análisis estadístico	94
3.4.1.	Análisis descriptivo y epidemiológico	95
3.4.2.	Análisis del tipo y grado histológico tumoral	97

3.4.3.	Análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad	98
3.5.	Limitaciones del estudio	99
4.	Resultados	101
4.1.	Análisis estadístico descriptivo epidemiológico	101
4.1.1.	Incidencia	101
4.1.2.	Factores de riesgo	102
4.1.3.	Diagnóstico	107
4.1.4.	Características tumorales	111
4.1.5.	Tratamiento y recidiva	118
4.2.	Análisis del tipo y grado histológico tumoral	124
4.2.1.	Edad	124
4.2.2.	Obesidad	125
4.2.3.	Diabetes Mellitus	125
4.2.4.	HTA	126
4.2.5.	Grosor endometrial	126
4.2.6.	Estadio tumoral	127
4.3.	Análisis de la supervivencia global	129
4.3.1.	Factores de riesgo	129
4.3.2.	Diagnóstico	133
4.3.3.	Características tumorales	136
4.3.4.	Tratamiento	140
4.3.5.	Recidiva	144
4.4.	Análisis de la supervivencia libre de enfermedad	145
4.4.1.	Factores de riesgo	146
4.4.2.	Diagnóstico	149
4.4.3.	Características tumorales	151
4.4.4.	Tratamiento	154
4.4.5.	Estudio multivariante	159
5.	Discusión	161
5.1.	Análisis general	161
5.1.1.	Factores de riesgo	162
5.1.2.	Diagnóstico	165
5.1.3.	Estadio y tratamiento quirúrgico	168
5.1.4.	Tratamiento adyuvante	172

5.1.5. Recidivas	173
5.2. Análisis de perfil tumoral	174
5.3. Análisis de la supervivencia	184
6. Conclusiones	201
6.1. Análisis general	201
6.2. Análisis de perfil tumoral	202
6.3. Análisis de la supervivencia	203

Índice de tablas

1.1. Características diferenciales de los subtipos de cáncer de endometrio. Oncoguía SEGO.	5
1.2. Distribución de IMC según edad [9].	7
1.3. Características moleculares del cáncer de endometrio.	16
1.4. Marcadores moleculares relacionados con el cáncer de endometrio [48].	17
1.5. Cáncer de endometrio. FIGO 2009.	40
1.6. Correlación entre clasificación TNM y FIGO.	41
1.7. Supervivencia según afectación paraaórtica según Yokoyama.	47
1.8. Localización de las recidivas según distintos autores.	61
1.9. Posibilidades terapéuticas de la recidiva del Cáncer de Endometrio tipo 1 según Oncoguía SEGO 2010.	63
1.10. Tasa de supervivencia a 5 años según grupos de edad según GOG.	65
1.11. Supervivencia según grado histológico en estadio I.	65
1.12. Supervivencia según afectación paraaórtica según Yokoyama.	69
3.1. Tratamiento adyuvante en carcicoma de endometrio estadios I y II.	89
3.2. Tratamiento adyuvante en carcicoma de endometrio estadios III y IV.	89
4.1. Incidencia anual de cáncer de endometrio en la provincia de Salamanca 2007-2012.	101
4.2. Distribución de la población salmantina y distribución de cáncer de endometrio.	102
4.3. Distribución de cáncer de endometrio según grupos de edad.	103
4.4. Edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio según región.	103
4.5. Frecuencia de obesidad, HTA y diabetes mellitus.	104
4.6. Frecuencia de obesidad, HTA y diabetes mellitus en cada región.	104
4.7. Resumen de distribución de factores de riesgo metabólicos asociados.	104

4.8. Distribución de la paridad.	105
4.9. Distribución de la edad de menopausia.	105
4.10. Duración de la metrorragia hasta consulta según región.	107
4.11. Distribución de lesiones previas.	108
4.12. Grosor endometrial según menopausia.	108
4.13. Distribución de métodos diagnósticos.	109
4.14. Distribución de los distintos métodos diagnósticos según región.	109
4.15. Tiempo diagnóstico según cada método.	110
4.16. Tiempo diagnóstico según cada región.	110
4.17. Tiempo diagnóstico según lugar de primera consulta.	111
4.18. Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.	111
4.19. Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.	111
4.20. Distribución de resultados primera biopsia.	112
4.21. Distribución del grado histológico.	113
4.22. Análisis de concordancia entre grado histológico de primera biopsia y de pieza quirúrgica.	113
4.23. Distribución del estadiaje.	114
4.24. Distribución de receptores de estrógenos.	115
4.25. Distribución de receptores de progesterona.	115
4.26. Distribución de p53.	115
4.27. Distribución de MLH-1.	116
4.28. Distribución de MLH-2	116
4.29. Distribución de MSH-6.	116
4.30. Distribución de mutación β -catenina.	117
4.31. Distribución de mutación E-cadherina.	117
4.32. Distribución de mutación PI3K.	117
4.33. Distribución de mutación p53.	118
4.34. Distribución de mutación p16.	118
4.35. Distribución de tiempo en lista de espera quirúrgica según región.	119
4.36. Distribución de procedimiento quirúrgico realizado.	119
4.37. Distribución de técnicas quirúrgicas y vía de abordaje.	120
4.38. Linfadenectomía pélvica y paraaórtica según estadios.	121
4.39. Histerectomía y doble anexectomía según estadios.	121
4.40. Distribución de categoría quirúrgica.	122
4.41. Distribución de tipos de tratamiento adyuvante.	122
4.42. Terapia adyuvante según estadios.	122

4.43. Distribución de localización de las recidivas.	123
4.44. Distribución de tratamiento de las recidivas.	123
4.45. Asociación de grado y tipo tumoral.	124
4.46. Edad media según grado histológico.	124
4.47. Asociación de tipo tumoral y obesidad.	125
4.48. Asociación de grado histológico y obesidad.	125
4.49. Asociación de grado histológico y diabetes mellitus.	126
4.50. Asociación de grado histológico e hipertensión arterial.	126
4.51. Asociación de grosor endometrial y tipo tumoral.	127
4.52. Grosor endometrial según grado histológico.	127
4.53. Asociación de estadio y tipo tumoral.	128
4.54. Asociación de estadio y grado tumoral.	128
4.55. Mortalidad anual por cáncer de endometrio en la provincia de Salamanca 2007-2012.	129
4.56. Supervivencia global según grupos de edad.	130
4.57. Supervivencia global según HTA.	131
4.58. Supervivencia global según diabetes mellitus.	131
4.59. Supervivencia global según obesidad.	132
4.60. Supervivencia global según menopausia.	132
4.61. Supervivencia global según tamoxifeno.	133
4.62. Supervivencia global según consulta en Urgencias.	133
4.63. Asociación del tiempo diagnóstico y la primera consulta en Urgencias.	134
4.64. Asociación de grado histológico y primera consulta en Urgencias.	135
4.65. Supervivencia global según zona geográfica.	135
4.66. Supervivencia global según tipo tumoral.	136
4.67. Supervivencia global según grado histológico.	137
4.68. Supervivencia global según estadiaje.	139
4.69. Supervivencia global según edad y estadio I.	140
4.70. Supervivencia global según cirugía.	141
4.71. Supervivencia global según procedimiento quirúrgico.	142
4.72. Supervivencia global según categoría de cirugía.	143
4.73. Supervivencia global según tratamiento adyuvante.	144
4.74. Asociación entre supervivencia y aparición de recidiva.	145
4.75. Relación entre mortalidad y recidiva.	145
4.76. Relación de la mortalidad según la localización de la recidiva.	146
4.77. Distribución de los tipos de tratamientos de las recidivas.	146

4.78. Supervivencia libre de enfermedad según grupos de edad.	147
4.79. Supervivencia media libre de enfermedad según factores de riesgo metabólico.	148
4.80. Supervivencia media libre de enfermedad según menopausia.	148
4.81. Supervivencia media libre de enfermedad según tamoxifeno.	149
4.82. Supervivencia libre de enfermedad según consulta en Urgencias.	149
4.83. Supervivencia media libre de enfermedad según zona geográfica.	151
4.84. Supervivencia media libre de enfermedad según tipo tumoral.	151
4.85. Supervivencia media libre de enfermedad según grado tumoral.	152
4.86. Distribución de recidivas según estadio.	153
4.87. Supervivencia media libre de enfermedad según estadio.	154
4.88. Supervivencia media libre de enfermedad según cirugía.	155
4.89. Supervivencia media libre de enfermedad según procedimiento quirúrgico.	155
4.90. Supervivencia media libre de enfermedad según categoría de cirugía.	156
4.91. Supervivencia media libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.	157
5.1. Comparativa de la localización de las recidivas.	173
5.2. Comparativa de distribución de grados tumorales.	177
5.3. Comparativa de SG según distribución en estadios.	191

Índice de figuras

1.1. Incidencia y mortalidad de cáncer según sexo en Europa en 2012 [1].	1
1.2. Incidencia y mortalidad mundial de cáncer uterino. Globocan 2012.	2
1.3. Incidencia mundial de cáncer uterino. Globocan 2012.	3
1.4. Mortalidad mundial del cáncer de cuerpo uterino. Globocan 2012.	3
1.5. Tasas de incidencia de cáncer en España. Globocan 2012.	4
1.6. Tasas de mortalidad por cáncer en España. Globocan 2012.	4
1.7. Papel de la obesidad en la progresión del cáncer endometrial según Schmandt [10].	7
1.8. Riesgo de cáncer colorrectal, uterino y ovárico en pacientes con S. Lynch [44].	14
1.9. Modelo de clasificación de los carcinomas de endometrio por sus características moleculares [47].	17
1.10. Localización subcelular e interacción de β -catenina con E-cadherina y otras proteínas [54].	19
1.11. Rutas de señalización celular de PI3K, PTEN , RAS-RAF-MEK-ERK y receptores de estrógenos [58].	20
1.12. Mecanismo de acción de la proteína p53 [62].	22
1.13. Esquema de actuación del p16 sobre el ciclo celular [66].	23
1.14. Localización de las metástasis en el cáncer de endometrio [106].	39
1.15. Supervivencia según resultado de citología peritoneal [108].	41
1.16. Comparativa de las clasificaciones de grupos de riesgo [118].	45
1.17. Indicaciones quirúrgicas según la ESMO [118].	46
1.18. Prevalencia de metástasis en los nódulos linfáticos paraórticos [121].	47
1.19. Tratamiento complementario del Cáncer de Endometrio tipo 1 según estadios SEGO.	56
1.20. Análisis multivariante de factores pronósticos de supervivencia global [210].	75
1.21. Análisis multivariante de factores predictores de recidiva [210].	76

1.22. Curva de supervivencia según grupos de riesgo [210].	76
1.23. Curva de supervivencia según clasificación preoperatoria de riesgo [210].	77
4.1. Distribución de la población salmantina y distribución de la incidencia de cáncer de endometrio.	102
4.2. Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.	112
4.3. Distribución del estadiaje.	114
4.4. Distribución de pacientes subsidiarias de cirugía.	119
4.5. Distribución de técnicas quirúrgicas y vía de abordaje.	120
4.6. Curva de supervivencia global según grupos de edad.	130
4.7. Curva de supervivencia global según HTA.	131
4.8. Curva de supervivencia global según consulta en Urgencias.	134
4.9. Curva de supervivencia global según zona geográfica.	136
4.10. Curva de supervivencia global según tipo tumoral.	137
4.11. Curva de supervivencia global según grado histológico.	138
4.12. Curva de supervivencia global según estadio.	139
4.13. Curva de supervivencia global según cirugía.	141
4.14. Curva de supervivencia global según procedimiento quirúrgico.	142
4.15. Curva de supervivencia global según categoría de cirugía.	143
4.16. Curva de supervivencia global según tratamiento adyuvante.	144
4.17. Curva de supervivencia libre de enfermedad según edad.	147
4.18. Curva de supervivencia libre de enfermedad según consulta en Urgencias.	150
4.19. Curva de supervivencia libre de enfermedad según tipo tumoral.	152
4.20. Curva de supervivencia libre de enfermedad según grado tumoral.	153
4.21. Curva de supervivencia libre de enfermedad según estadio.	154
4.22. Curva de supervivencia libre de enfermedad según cirugía.	155
4.23. Curva de supervivencia libre de enfermedad según procedimiento quirúrgico.	156
4.24. Curva de supervivencia libre de enfermedad según categoría de cirugía.	157
4.25. Curva de supervivencia libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.	158

1. Introducción

1.1. Epidemiología

El adenocarcinoma de endometrio (ACE) es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino en los países industrializados. En Europa, como muestra la Tabla 1.1, ocupa el cuarto lugar en los cánceres femeninos más frecuentes, por detrás de la mama, colorrectal y pulmón [1].

Estimated numbers of new cancer cases and deaths from cancer (thousands), age-standardised rates (ASRs) (per 100,000) by sex and cancer site in Europe in 2012.

	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Male		Female		Both sexes		Male		Female	
	Cases	ASR (E)	Cases	ASR (E)	Cases	ASR (E)	Deaths	ASR (E)	Deaths	ASR (E)	Deaths	ASR (E)
Oral cavity and pharynx	99.6	11.0	73.9	18.2	25.8	4.9	43.7	4.7	34.2	8.4	9.4	1.6
Oesophagus	45.9	4.7	35.1	8.4	10.8	1.8	39.5	3.9	30.3	7.1	9.2	1.4
Stomach	139.6	13.7	84.2	19.5	55.4	9.3	107.3	10.3	63.6	14.6	43.7	7.0
Colon and rectum	446.8	43.5	241.6	55.7	205.2	34.7	214.7	19.5	113.2	25.2	101.5	15.4
Liver	63.4	6.2	42.8	10.0	20.6	3.3	62.1	5.9	39.9	9.1	22.2	3.4
Gallbladder	29.7	2.7	11.9	2.7	17.9	2.8	20.9	1.9	7.9	1.8	13.0	2.0
Pancreas	103.8	10.1	51.9	12.1	51.8	8.3	104.5	9.9	52.6	12.2	51.9	8.1
Larynx	39.9	4.4	36	8.8	3.9	0.8	19.8	2.1	18.1	4.3	1.7	0.3
Lung	409.9	41.9	290.7	68.3	119.2	21.6	353.5	35.2	254.4	59.1	99.0	17.2
Melanoma of skin	100.3	11.1	47.2	11.4	53.1	11.0	22.2	2.3	12.1	2.8	10.1	1.8
Breast					463.8	94.2					131.2	23.1
Cervix uteri					58.3	13.4					24.4	4.9
Corpus uteri					98.9	19.3					23.7	3.9
Ovary					65.5	13.1					42.7	7.6
Prostate			416.7	96.0					92.2	19.3		
Testis			21.5	5.8					1.6	0.4		
Kidney	115.2	12.1	71.7	17.2	43.4	8.1	49.0	4.7	31.3	7.2	17.7	2.8
Bladder	151.2	14.4	118.3	26.9	32.9	5.3	52.4	4.5	39.5	8.5	12.9	1.8
Brain, nervous system	57.1	6.6	30.7	7.8	26.4	5.6	45.0	4.9	24.6	6.0	20.4	4.0
Thyroid	52.9	6.3	12.3	3.1	40.7	9.3	6.3	0.6	2.1	0.5	4.3	0.7
Hodgkin lymphoma	17.6	2.3	9.3	2.5	8.3	2.1	4.6	0.5	2.6	0.6	2.0	0.4
Non-Hodgkin lymphoma	93.4	9.8	49.5	11.9	43.9	8.0	37.9	3.5	20.3	4.6	17.5	2.7
Multiple myeloma	38.9	3.8	20.5	4.7	18.4	3.1	24.3	2.2	12.2	2.7	12.1	1.8
Leukaemia	82.3	8.8	46.4	11.3	35.9	6.9	53.8	5.1	29.5	6.7	24.3	3.9
All sites but non-melanoma skin cancers	3439.6	355.7	1829.1	429.9	1610.5	306.3	1754.6	168.0	975.9	222.6	778.6	128.8

Figura 1.1: Incidencia y mortalidad de cáncer según sexo en Europa en 2012 [1].

Recientemente se ha publicado el informe Globocan 2012 con los datos por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que es el organismo especializado en el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los datos del año 2012 son los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia (1, 3 y 5 años), y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países [2].

Según este informe, existe una clara diferencia geográfica en la distribución de la **incidencia** del cáncer endometrial. Es mucho más frecuente en los países desarrollados (10.9/100000), con Estados Unidos a la cabeza, como se muestra en la gráfica, con una media de 31 casos por cada 100000 mujeres. Ese mismo informe estima que la zona sur de Europa tiene una incidencia de 25/100000 como se muestra en la Figura 1.2. Los países subdesarrollados alcanzan una escasa incidencia de 1.8/100000 mujeres, pero con una mortalidad del 0.7/100000, lo que supone el 50 % de los casos. Estas diferencias, se deben principalmente al envejecimiento de la población de los países industrializados y el aumento de la obesidad y hábitos de vida en estos países.

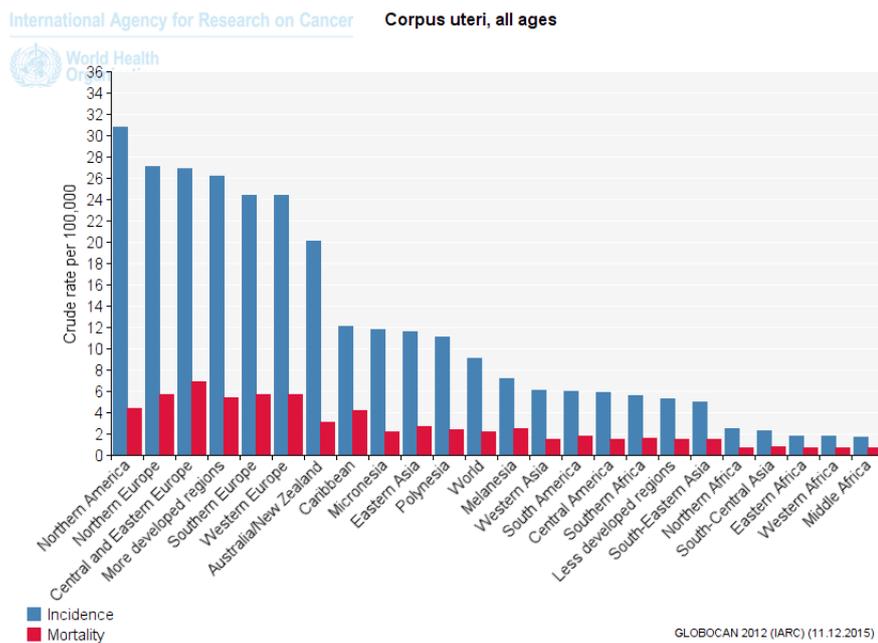


Figura 1.2: Incidencia y mortalidad mundial de cáncer uterino. Globocan 2012.

A pesar de su elevada incidencia en los países desarrollados, las tasas de **mortalidad** son bajas. Esto se debe a su diagnóstico precoz en estadios tempranos y a un buen manejo terapéutico en estos países. Como se mostraba en la Figura 1.2, la mortalidad en Europa se aproxima a 6/100000, mientras que en Norteamérica no sobrepasa el 4/100000 a pesar de tener mayor número de casos.

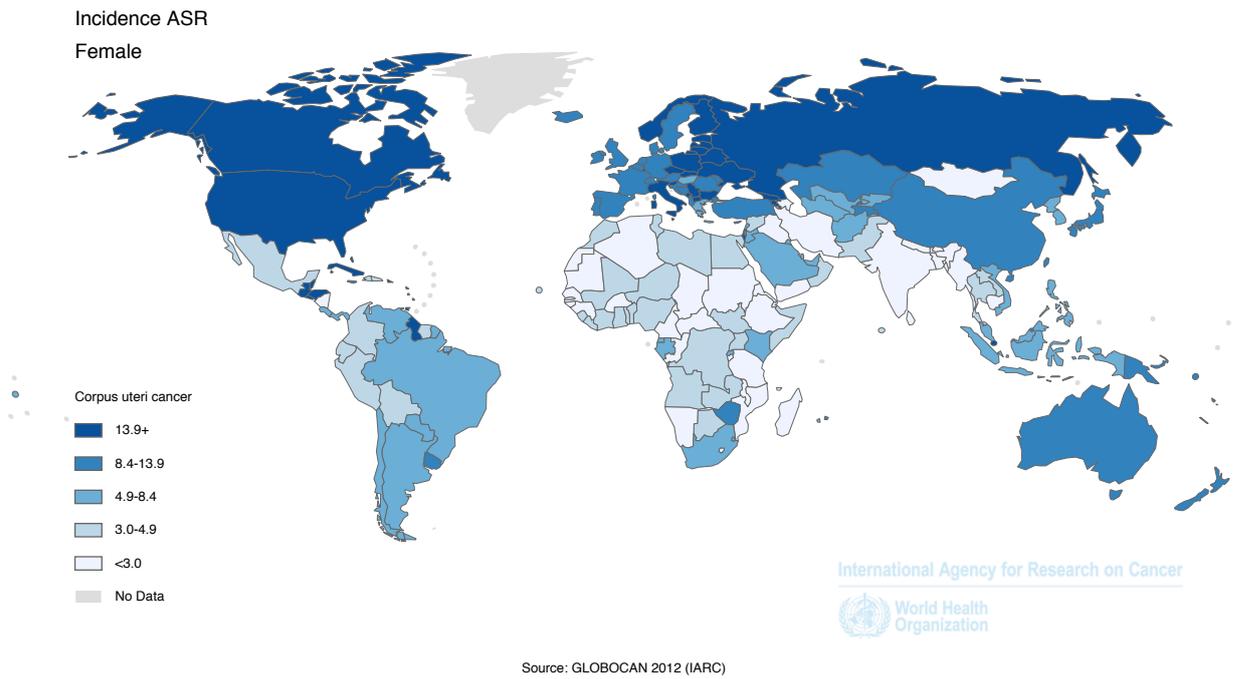


Figura 1.3: Incidencia mundial de cáncer uterino. Globocan 2012.

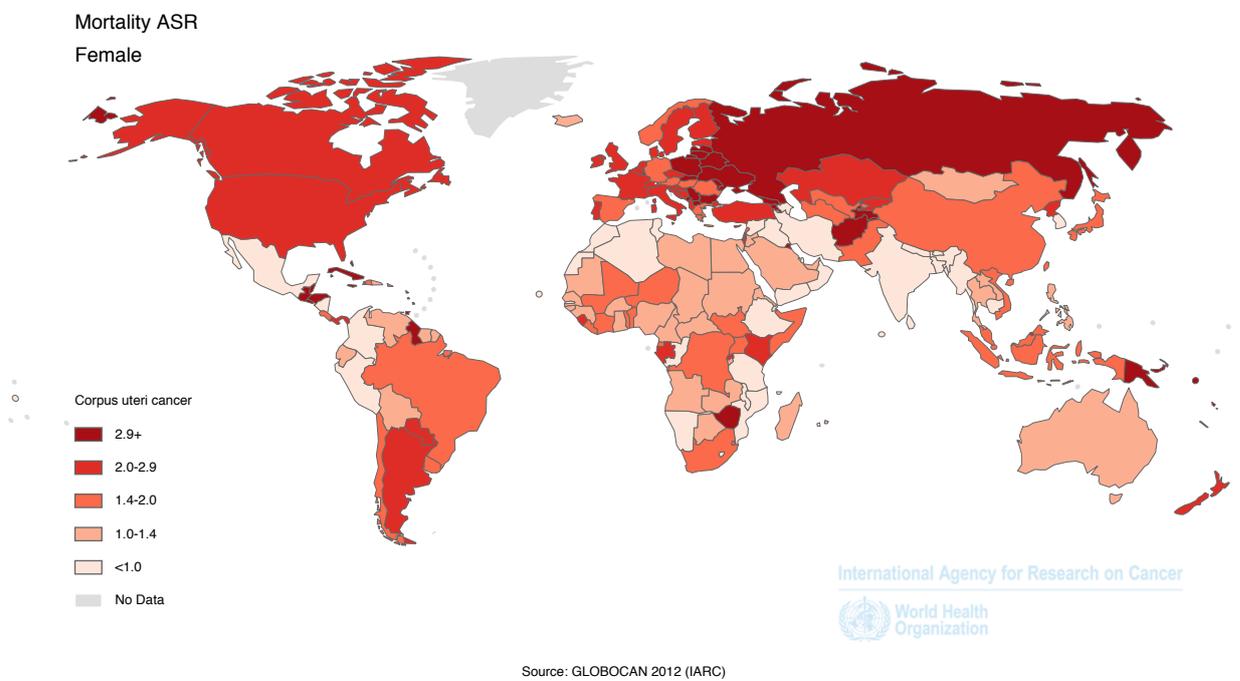


Figura 1.4: Mortalidad mundial del cáncer de cuerpo uterino. Globocan 2012.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, España tiene la peculiaridad de tener como tercer tumor más frecuente en mujeres el cáncer de endometrio, por delante del cáncer de pulmón como ocurre en el resto de Europa y a nivel mundial. La incidencia del adenocarcinoma endometrial en España se aproxima al 6 % y se estima un prevalencia a los 5 años del 7.6 %.

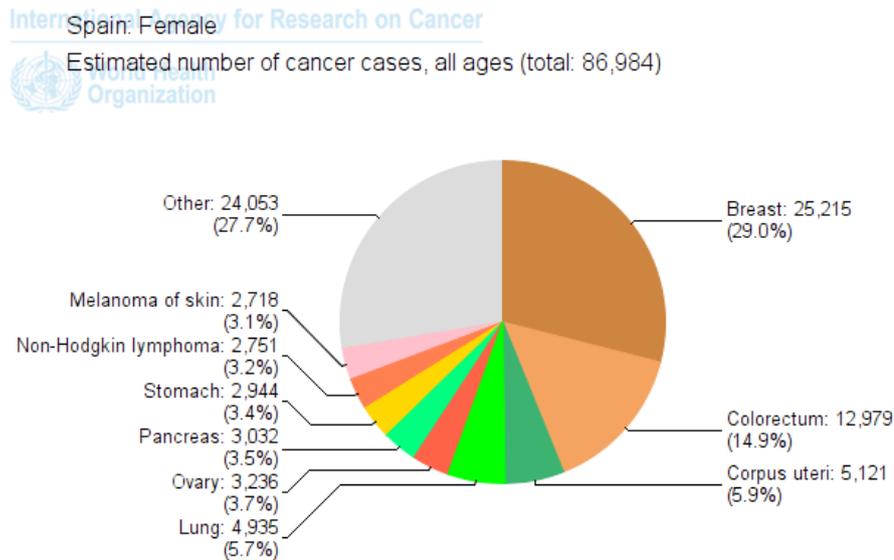


Figura 1.5: Tasas de incidencia de cáncer en España. Globocan 2012.

La mortalidad, según este mismo informe, se estima en un 3.1 %, ocupando el noveno puesto como muestra la Figura 1.6. La tasa ajustada por edad sería de 2/100000, situándonos por debajo de la media europea.

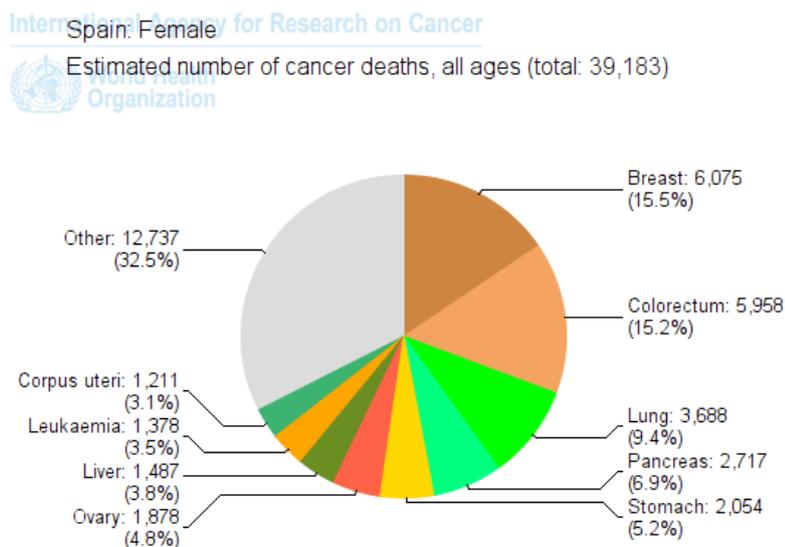


Figura 1.6: Tasas de mortalidad por cáncer en España. Globocan 2012.

1.2. Etiopatogenia y factores de riesgo

Ya en 1983, Bohkman [1] propuso una clasificación en dos tipos de cáncer de endometrio, y en la actualidad se mantiene, aunque con nuevos matices [2].

FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS Y MOLECULARES	
Tipo I	Tipo II
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 que Tipo I. Diagnóstico en estadios avanzados
Tratamiento quirúrgico de elección	Estadificación completa como cáncer de ovario
Responde a hermonoterapia	Quimioterapia, no hormonoterapia
Diploide	Aneuploide
Presenta sobre expresión k-ras	Presenta sobre expresión k-ras
Ausencia de sobre expresión Her-2/neu	Presenta sobre expresión Her-2/neu
Ausencia de sobre expresión p53	Presenta sobre expresión p53
Presenta mutación PTEN	Ausencia de mutación PTEN
Presenta inestabilidad de microsatélites	Ausencia de inestabilidad de microsatélites

Tabla 1.1: Características diferenciales de los subtipos de cáncer de endometrio. Oncoguía SEGO.

El **tipo I** o endometriode, como se muestra en la Tabla 1.1, es más frecuente, suele ser de bajo grado y por tanto de mejor pronóstico. Su origen se relaciona con la exposición estrogénica prolongada, sin el efecto compensador de la progesterona, lo que estimula la actividad mitótica, aumentando el riesgo de aparición de mutaciones y errores de replicación. Se asocia con los factores de riesgo clásicos y con las hiperplasias endometriales, consideradas como lesiones premalignas.

Por otro lado, el **tipo II** engloba a todos los subtipos no endometrioides, se desarrolla

a partir de neoplasias endometriales intraepiteliales, son menos frecuentes y tiene peor pronóstico. No se asocia con alteraciones hormonales, si no con endometrios atróficos de mujeres de edad avanzadas. Los receptores hormonales son negativos y el diagnóstico suele ser tardío.

1.2.1. Edad y raza

La edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio son los 61 años, sin embargo entre el 5-30 % se diagnostican en menores de 50 años. Según Soliman, de este último grupo, el 55 % serán nulíparas y el 58 % obesas, concordando con el perfil clásico de la mujer con riesgo de cáncer de endometrio. En numerosos estudios se ha demostrado la asociación de un desarrollo precoz del cáncer con la coexistencia de otros factores de riesgo, como la obesidad, hipertensión, diabetes o nuliparidad [3]. En un 9 % de las mujeres más jóvenes, el cáncer de endometrio se asocia al síndrome de Lynch y por tanto a carcinoma colorrectal, como se explicará con más detalle más adelante [4].

Se conoce la correlación que existe entre la edad y el grado y tipo histológicos. Así en mujeres jóvenes es más frecuente diagnosticar tumores de menor grado histológico y en estadios más precoces, y por tanto de mejor pronóstico. Por el contrario, en mujeres de edad avanzada los carcinomas más frecuentes serán de tipo seroso-papilar y por tanto de alto grado histológico [5].

También existen diferencias raciales que influyen en el pronóstico del carcinoma endometrial. Los carcinomas tipo 2 son más frecuentes en la raza negra, y consecuentemente con peor pronóstico. La mortalidad por adenocarcinoma de endometrio se multiplica por 2 en el caso de las pacientes de raza negra. En Estados Unidos la supervivencia a los 5 años del diagnóstico para mujeres de raza blanca asciende al 84.4 %, frente al 60.9 % en la raza negra [6].

1.2.2. Obesidad

El sobrepeso en España supone el 36 % de la población y la obesidad alcanza el 21.7 %. Las mujeres se sitúan por encima de la media, con un 23.2 % de obesas, con un pico

de edad entre los 60-64 años. La obesidad está relacionada íntimamente con los hábitos dietéticos de la población, de manera que en zonas rurales de Castilla y León se aproxima al 26.2% mientras que en las regiones periurbanas es del 18.7% [7].

En un metaanálisis de 2011 se estableció una fuerte relación lineal, estadísticamente significativa, entre un incremento del índice de masa corporal de $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ y un riesgo relativo de 1.59 de desarrollar un cáncer endometrial [8].

Un estudio noruego con una muestra de más de 36000 mujeres, investigó la relación del IMC, diabetes y tabaco con el cáncer de endometrio. En el grupo de mujeres menores de 55 años, el riesgo relativo de desarrollar carcinoma endometrial era de 6.10 con IMC 35-39 y ascendía a 9.44 si el $\text{IMC} \geq 40$. En aquellas mayores de 55 de edad, el impacto de la obesidad aunque importante, era menor que el grupo de mujeres más jóvenes, como se muestra en el cuadro [9].

Mujeres obesas	IMC 35-39	IMC ≥ 40
<55 años	6.10	9.44
≥ 55 años	4.20	6.07

Tabla 1.2: Distribución de IMC según edad [9].

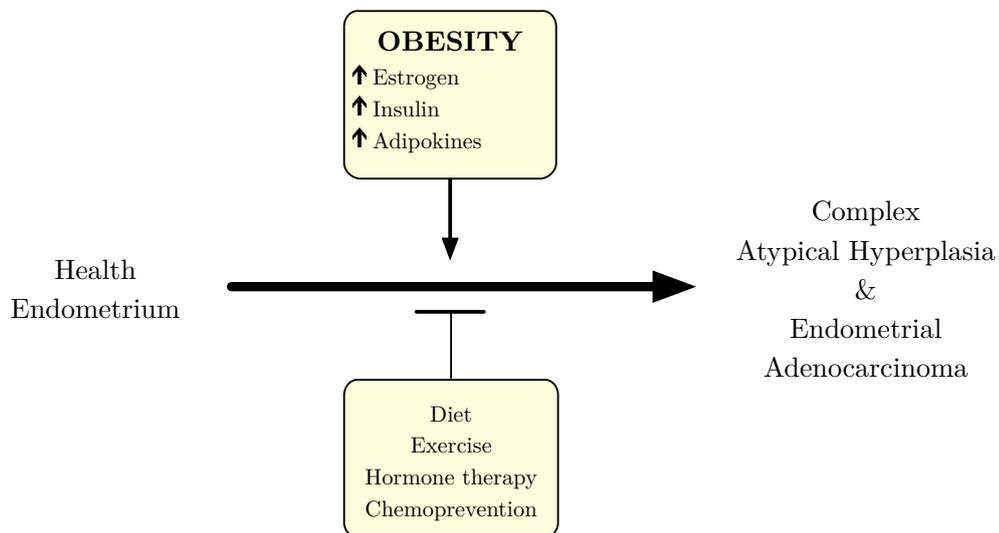


Figura 1.7: Papel de la obesidad en la progresión del cáncer endometrial según Schmandt [10].

En mujeres en edad reproductiva el tejido ovárico es el responsable de los niveles estrogénicos; sin embargo, en postmenopaúsicas el tejido adiposo es el primer productor de los estrógenos circulantes. En la grasa periférica los andrógenos se aromatizan a estradiol y la androstendiona se transforma en estrona. Se ha demostrado que aquellas mujeres con un índice de masa corporal superior a 30 presentarán un incremento de hasta el 40 % de los valores de estrona y estradiol circulantes.

Los estrógenos promueven la proliferación del tejido endometrial mediante la regulación, directa e indirecta, de la transcripción genética de sus células. Por un lado, los receptores estrogénicos α y β activan cofactores de transcripción; y por otro lado, activan la cascada de activación de determinadas quinasas que regulan la proliferación celular. El receptor tipo 1 del factor de crecimiento insulina-like y el receptor del factor de crecimiento epitelial son los principales implicados en la activación de la cascada de las quinasas que promueven la progresión tumoral [10].

La obesidad está presente en un 30-70 % de los síndromes de ovario poliquístico. En un estudio australiano se evidenció que las mujeres con SOP y obesidad tenían riesgo de padecer cáncer de endometrio multiplicado por 4 respecto a la población general. El mecanismo responsable en este tipo de mujeres, premenopaúsicas con anovulación crónica, se postula que son los niveles bajos de progesterona, y por tanto no suficientes para contrarrestar el efecto estrogénico [11].

A nivel quirúrgico, las pacientes con un $IMC > 40$ en la mayoría de los casos, tienen una mayor pérdida de sangre y requieren de un tiempo operatorio mayor, aunque no presentan mayor porcentaje de complicaciones intraoperatorias que las pacientes más delgadas. En el postoperatorio el tiempo de ingreso es mayor debido al mayor número de complicaciones postquirúrgicas relacionadas con frecuencia con la infección de la herida quirúrgica. Estas mujeres obesas con $IMC \geq 40$ tienen 6.25 veces más riesgo de muerte por cáncer de endometrio que una mujer con normopeso. Paradójicamente, las mujeres obesas tienen tendencia a presentar tumores endometriales tipo endometrioide y de bajo grado; por lo que se cree que el alto nivel estrogénico favorecería la estimulación de células metastásicas y explicaría el riesgo aumentado de muerte que presentan [12] [13].

1.2.3. Diabetes Mellitus

Las mujeres diabéticas están expuestas a un mayor riesgo de cáncer de endometrio, según Lindemann, 3 veces más que el riesgo de la población general [9].

En las mujeres diabéticas tipo 2, se produce una resistencia a la insulina y por tanto, hiperinsulinemia. Se ha demostrado que niveles altos de insulina provocan un aumento en la producción de estrógenos en las células endometriales y aumenta la concentración plasmática de estrógenos ya que disminuye los niveles de la proteína transportadora de hormonas sexuales [14]. Niveles altos de insulina se asocian con niveles altos de péptido C y niveles bajo de adiponectina, siendo dicha asociación más fuerte en mujeres postmenopáusicas y obesas [10].

La adiponectina es una proteína producida por el tejido graso que aumenta la sensibilidad a la insulina y es antiinflamatoria. A través de sus receptores 1 y 2 participa en la regulación de la apoptosis e inhibe la progresión tumoral. Niveles bajos de esta proteína se asocian a mayor riesgo de cáncer de endometrio, independientemente del IMC [15][16]. El péptido C, secretado por las células B del páncreas y en concentraciones equimolares a la insulina, es capaz de antagonizar la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas inflamatorias.

Muchas diabéticas tipo 2 se han tratado con metformina, un antidiabético oral con larga trayectoria en el mercado. Este fármaco disminuye la gluconeogénesis y estimula la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que frena la aromatización de los andrógenos en el tejido adiposo y aumenta la expresión de los receptores de progesterona en las células endometriales. Debido a estas diversas acciones se postula como una posibilidad en la quimioprevención de cáncer de próstata, mama y endometrio, a la que van dirigidas numerosas investigaciones [17].

Respecto a la diabetes tipo 1, el riesgo varía según la edad al diagnóstico. Se estima que en aquellas pacientes diabéticas de menos de 30 años de evolución, el riesgo relativo era de 1.30; mientras que en aquellas de más de 30 años de enfermedad el riesgo relativo asciende a 2.13 [18].

1.2.4. HTA

La obesidad y la diabetes suelen ir acompañadas de patología hipertensiva, especialmente en mujeres de edad más avanzada. A nivel mundial se considera que un elevado número de personas que padece esta enfermedad no están tratadas, y de las que siguen un tratamiento, aproximadamente el 50 % no están bien controladas. Según los estudios realizados sobre riesgo cardiovascular de Castilla y León se estima que un 38.77 % del total de la población castellanoleonesa mayor de 15 años es hipertensa, entre pacientes diagnosticados y no diagnosticados. Pero por encima de los 60 años la HTA puede afectar a un 40-50 % de las personas [19].

En el estudio sueco de Weiderpass, analizaron el riesgo sobreañadido de la hipertensión, demostrando que sólo aumentaba el riesgo relativo de cáncer de endometrio de aquellas mujeres obesas [20][21]. Sin embargo, la patología hipertensiva no tiene repercusión negativa sobre la supervivencia. En un estudio de junio 2014, sorprendentemente la hipertensión en mujeres de raza negra con cáncer de endometrio, era un factor que disminuía el riesgo general de muerte por cáncer de endometrio [22].

1.2.5. Paridad

Clásicamente, la paridad se relacionaba de manera inversa con el riesgo de padecer cáncer endometrial. Se estima que la mujer que ha parido al menos en una ocasión, presenta una disminución del 35 % del riesgo de carcinoma de endometrio, y que esa disminución es aún mayor si el parto ha ocurrido pasados los 30 años [23]. En varios estudios defienden esta teoría clásica, con un RR en nulíparas de 2-3 y un importante impacto de la edad tardía del último parto [24] [25] [26].

En la actualidad, la nuliparidad no se postula como factor de riesgo para cáncer de endometrio. Las causas de nuliparidad son variadas: abortos de repetición, esterilidad primaria, o simplemente la anticoncepción continuada por deseo de la paciente. Por todo ello, la tendencia actual, sustituye la nuliparidad por la infertilidad como factor de riesgo. La infertilidad en numerosas ocasiones está relacionada con un estado de anovulación crónica, y por tanto existe un desbalance hormonal [23].

Respecto al papel que juegan los abortos en el riesgo del adenocarcinoma de endometrio, no existe consenso. Hay autores que estiman una OR de 0.95 en nulíparas, y una OR de 0.55 para aquellas que han tenido al menos un aborto, por la exposición a progesterona. Otros en cambio, rechazan esa hipótesis, ya que la mayor exposición a progesterona se produce en el tercer trimestre del embarazo [23].

1.2.6. Menarquia y menopausia

La historia menstrual de cada mujer va a influir notablemente en el riesgo de cáncer de endometrio. Es bien conocido y demostrado que una menopausia precoz y una menopausia tardía son factores de riesgo para este tipo de neoplasias. Aunque clásicamente la mayor exposición a estrógenos endógenos parecía explicar esa mayor susceptibilidad; actualmente se asocia a una menor exposición de ese endometrio a la progesterona en los múltiples ciclos anovulatorios que presentan estas pacientes.

El inicio precoz de la menstruación tiene mayor impacto en el riesgo de cáncer endometrial en premenopaúsicas con RR 1.6-2.4 ; mientras que el retraso en la menopausia influye más en aquellos cánceres endometriales de postmenopaúsicas [27].

En un estudio de 2010 [28] evidenciaron que la menopausia tardía tenía un mayor efecto sobre el riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres mayores de 65 años (RR 2.4), y no en perimenopaúsicas, como podría parecer. Además estudiaron el riesgo de la menarquia precoz ajustada por IMC, y observaron que la obesidad atenuaba el impacto sobre el riesgo.

1.2.7. Tratamientos hormonales

El cáncer de endometrio tipo I, está vinculado a una ambiente hiperestrogénico sin una adecuada oposición de progesterona. Los principales factores de riesgo se relacionan con un exceso de estrógenos endógenos o exógenos. En el caso de la obesidad, diabetes y anovulación crónica, el origen de los estrógenos es el propio medio hormonal de la paciente. Sin embargo, existen circunstancias en las que los estrógenos provienen de una fuente externa, como ocurre en aquellas pacientes con algún tipo de tratamiento hormonal.

- **Anticonceptivos orales combinados:** numerosos estudios han demostrado su efecto protector frente al carcinoma endometrial y de ovario, con un OR 0.4 [29] [30]. Esta reducción del riesgo se debe al progestágeno que acompaña al componente estrogénico, que oscila entre los 20-30 microgramos. En aquellas usuarias durante más de 10 años, el riesgo de padecer cáncer de endometrio se reduce un 50%, y esa reducción persiste al menos 20 años después de abandonar el anticonceptivo. La duración de la protección se asocia con el tiempo de uso más que con la composición farmacológica del anticonceptivo en sí [31].

- **DIU de levonorgestrel:** Nelson en un metanálisis de casos-control demostró que el DIU que libera 20 mcg/día de levonorgestrel disminuía el riesgo de cáncer endometrial con un OR de 0.6 [32]. En estudios recientes del Royal College, se propone como un tratamiento preventivo en mujeres obesas peri y postmenopáusicas [33].

- **Terapia Hormonal Sustitutiva**
 - a) **Terapia con estrógenos:** su uso durante un año conlleva un desarrollo de hiperplasia endometrial en un 20-50% de los casos. Su efecto depende de la dosis y la duración del tratamiento. A los 6 meses del tratamiento ya aumenta el riesgo de carcinoma, y persiste hasta 5 años tras su interrupción [34]. Algunos autores defiende la idea de que las neoplasias de endometrio que se producen son menos agresivas [35], mientras que otros estudios demuestran que aumenta el riesgo de metástasis [36].

 - b) **Terapia combinada:** el uso concomitante de estrógenos y progestágenos elimina el riesgo de hiperplasia endometrial. Con una dosis equivalente de 5 mg/día de progesterona en pautas continuas y de 10 mg/día en pautas cíclicas de 21+7 días, se contrarresta el efecto estrogénico a nivel endometrial [37]. En un estudio estadounidense, se demostró que las pacientes en THS consultan más por metrorragia postmenopáusica y por tanto se realizan más biopsias, pero la incidencia de carcinoma endometrial no presenta diferencias significativas con aquellas mujeres no usuarias de THS [38].

- **Tamoxifeno:** posee una acción moduladora selectiva de los receptores estrogénicos, actuando como antagonista en la mama y agonista parcial en el endometrio. El uso de tamoxifeno ha estado ligado desde el principio al desarrollo de patología

endometrial tanto benigna como maligna. Su uso extendido para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, ha permitido realizar numerosos estudios para valorar su asociación con hiperplasia y carcinoma endometrial.

En el endometrio presenta una acción dual, en presencia de estrógenos tiene una acción proapoptótica; mientras en ausencia de estrógenos como ocurre en la menopausia, es antiapoptótico. En mujeres **premenopaúsicas**, no existe incremento del riesgo de cáncer de endometrio, ya que favorece la apoptosis de las células endometriales. Sin embargo, en mujeres **postmenopaúsicas**, bloquea la apoptosis y estimula la proliferación endometrial [39].

Según el American College un 16.7% de las usuarias menopaúsicas asintomáticas de tamoxifeno desarrollaran pólipos endometriales y un 11.7% hiperplasia endometriales. De ambas proliferaciones, entre un 3-10.7% serán lesiones premalignas precursoras de neoplasias. Los pólipos que se generan son de mayor longitud y múltiples en comparación con la poliposis esporádica. Sin embargo, las estadísticas generales de todas aquellas pacientes tratadas con tamoxifeno, estiman un riesgo de padecer cáncer de endometrio alrededor del 1%.

En un metanálisis de 20000 mujeres tratadas con tamoxifeno, el RR para cáncer de endometrio en menores de 50 años era de 1.19; en cambio, en mayores de 50 años el RR ascendía a 3.32. Actualmente la duración del tratamiento con tamoxifeno es de 5 años, ya que el efecto es dosis y duración dependiente. El riesgo de cáncer de endometrio persiste después de la suspensión del tamoxifeno [40].

El efecto del tamoxifeno sobre el endometrio se asocia con activación de protooncogenes como K-ras mediante la región TAF-1 a nivel endometrial y provoca mutaciones diversas en varios oncogenes como: p53, factor- $\kappa\beta$ de transcripción nuclear subunidad p65 (RelA), MYC, receptor del factor de crecimiento epidérmico y β -catenina. En un primer tiempo estas mutaciones desembocarían en un carcinoma tipo 1, sin embargo, a largo plazo desarrollarían un carcinoma endometrioide tipo 2 [41].

1.2.8. Predisposición familiar y genética

En varios estudios se ha sugerido la existencia de una predisposición familiar para desarrollar cánceres endometriales esporádicos en parientes de primer grado. Sin embargo, no se han localizado los genes responsables. Analizando las proteínas MMR de más de 500 parientes de varias familias con cáncer de endometrio, se demostró la presencia de un 21 % MLH-1, 15 % MSH-6 y un 12 % con MSH 2 y 6 conjuntamente, cuyo funcionamiento se explicará en el apartado de biología molecular [42].

- **Síndrome de Lynch:** entidad con la que se conoce al cáncer hereditario colorrectal no polipoido. Se caracteriza además del cáncer colorrectal, por la predisposición a otros cánceres extracolónicos de localización diversa: endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, y uréter o pelvis renal. Se trata de una enfermedad autosómica dominante, causada por mutaciones en la línea germinal de genes reparadores de ADN. Los genes relacionados con esta patología son: MLH1 (localizado en cromosoma 3p21), MSH2 (localizado en cromosoma 2p16), MSH6 (localizado en cromosoma 2p16) y PMS2 (localizado en cromosoma 7p22). El cáncer de endometrio acontece en un 2-5 % de los pacientes con síndrome de Lynch, con un riesgo del 27-71 % frente a 2.6 % de la población general. Se trata de tumores endometriales en edades por debajo de la media y se suelen diagnosticar en estadios tempranos. Su comportamiento es similar a los cánceres esporádicos con una supervivencia del 82 % [43].

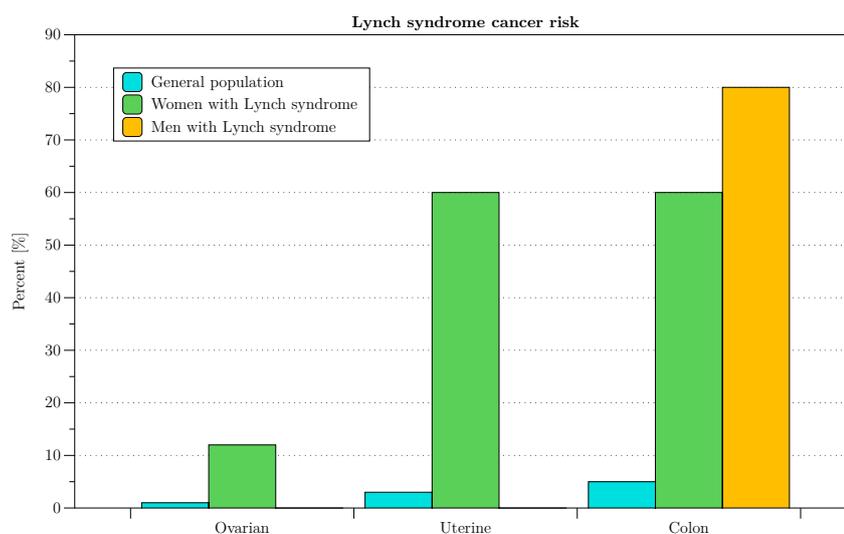


Figura 1.8: Riesgo de cáncer colorrectal, uterino y ovárico en pacientes con S. Lynch [44].

- **BRCA:** es bien conocido la asociación de los genes BRCA mutados con el cáncer de mama y ovario, pero se estudia la predisposición a tumores de otra localización. En un estudio internacional de 2002, se calculó que las portadoras de BRCA-1 poseían un RR acumulado a los 70 años de 2.47 de desarrollar un carcinoma endometrial [45].
- **Cáncer de mama:** puesto que el cáncer de endometrio y el cáncer de mama comparten numerosos factores de riesgo en relación con el ambiente hiperestrogénico, se ha estudiado la relación entre ambas neoplasias. En un estudio de 1178 pacientes, se evidenció que un 19 % de los carcinomas endometriales con contenido seroso tenían un cáncer de mama en su antecedentes personales; frente al 3 % del grupo control. Sin embargo, estos datos pueden estar sesgados ya que un 61.7 % de esas pacientes con cáncer de mama habían sido tratadas con tamoxifeno [46].

1.3. Biología molecular y genética

La heterogenicidad clínica del cáncer de endometrio se debe a las diferencias moleculares que presenta el lecho tumoral. Estudiando el perfil genético y molecular de las neoplasias endometriales, se puede predecir su comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento.

El tejido endometrial presenta un alto índice de crecimiento y diferenciación celular, ya que en la época fértil de la mujer, está sometido al ciclo hormonal. La respuesta a las variaciones hormonales y el recambio del componente endometrial en cada ciclo menstrual, hacen al tejido endometrial susceptible de errores a nivel genético o molecular. Los estrógenos además de estimular la proliferación endometrial, facilitan la expansión clonal de los errores genéticos aislados que se produzcan.

Existen dos vías en la génesis del cáncer: la vía mutadora por errores en los genes reparadores, y la vía supresora, por alteración de genes supresores de tumores (Bajo Arenas et al., 2009).

- **Vía mutadora:** la acumulación de mutaciones derivadas de la inestabilidad de microsatélites provoca alteraciones en la replicación de genes reparadores (Mismatch repair), con la consiguiente proliferación de tumores policlonales o diploides.

- Vía supresora: las mutaciones en proto-oncogenes generan una pérdida de heterocigosidad, que provoca un desequilibrio entre los oncogenes (versión mutada del proto-oncogen) y los genes supresores de tumores. Estos cambios desencadenan en la génesis de tumores monoclonales y aneuploides. Esta vía es el origen más frecuente de los tumores endometriales tipo II.

Como ya se explicó anteriormente, un alto porcentaje de los cánceres endometriales se pueden agrupar en dos grandes grupos. Las diferencias anatomopatológicas y clínicas se deben a sus distintas características moleculares (Tabla 1.3). Las diferencias moleculares son la consecuencia de las alteraciones en los genes que las codifican, como se muestran en la Tabla 1.4.

	Tipo I	Tipo II
Inactivación PTEN	>83 %	11 %
Mutación PIC3CA	26-36 %	5 %
Mutación Kras	15-30 %	0-10 %
Mutación β -catenina/CTNNB1	14-44 %	0-5 %
Inestabilidad de Microsatélites	20-45 %	0-11 %
Mutación p53	10-20 %	90 %
Amplificación HER2/neu	10-30 %	18-80 %
Inactivación p16	10 %	40-45 %
Pérdida de Cadherina E	10-20 %	60-90 %

Tabla 1.3: Características moleculares del cáncer de endometrio.

Sin embargo, en los últimos años se ha postulado una crítica al modelo dualístico. A partir de las similitudes genéticas y moleculares de los carcinomas endometrioides grado 3 con los carcinomas tipo 2 y carcinosarcomas, se investiga un modelo de clasificación más complejo como muestra la Figura 1.9. De esta manera, los tumores endometrioides de grado 3 (hasta un 24 %) de estadio más avanzado, poseen más similitudes con los carcinomas serosos. Este nuevo modelo tiene importantes implicaciones terapéuticas para predecir la resistencia a tratamientos coadyuvantes como radioterapia o quimioterapia [47].

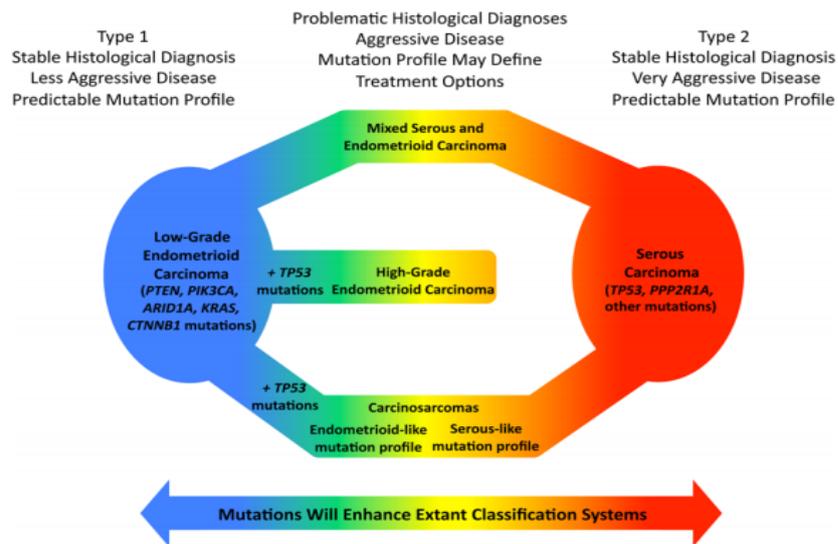


Figura 1.9: Modelo de clasificación de los carcinomas de endometrio por sus características moleculares [47].

Cada marcador molecular nos aporta información adicional del comportamiento de cada tumor. Así diferenciamos marcadores de hormonodependencia como receptores de estrógenos o progesterona; marcadores de apoptosis como p53, PTEN o p16; marcadores de proliferación tumoral como HER2-neu, c-myc o k-ras; marcadores de invasión tumoral como son β -catenina, E-cadherina, c-fms o PI3K.

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

Tabla 1.4: Marcadores moleculares relacionados con el cáncer de endometrio [48].

1.3.1. Protooncogenes de proliferación e invasión tumoral

- a) **HER-2/neu**: protooncogen localizado en el cromosoma 17 que codifica para una proteínquinasa que actúa como receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano. Se encuentra en el 10-15 % de los cánceres de endometrio, de los cuales el 43 % corresponde al tipo seroso papilar. Se asocian con una menor supervivencia y mayor tasa de recurrencia, y por tanto a peor pronóstico global. Existe un anticuerpo específico para este protooncogen, el trastuzumab. Sin embargo, no se ha demostrado su utilidad terapéutica en el cáncer de endometrio [48].
- b) **C-fms**: protooncogen que codifica para una proteínquinasa que sirve como receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Con frecuencia se expresan conjuntamente, receptor y ligando, en los cánceres endometriales; por lo que se sugirió que estaba implicado en la vía autocrina de estimulación del crecimiento endometrial [49] [50]. Altas concentraciones de C-fms se correlacionan con invasión miometrial y por tanto con estadios avanzados [51].
- c) **K-ras**: gen localizado en el cromosoma 12 y codifica GTPasas de membrana que participan en procesos de regulación de la proliferación y diferenciación celular mediados por proteína ras. Aproximadamente un 30 % de los tumores humanos contiene alteraciones en la familia de proteínas ras, sobre todo en cánceres de pulmón, colon y endometrio. Es mucha más frecuente en tumores endometriales tipo I, y supone un factor de mal pronóstico independiente de la edad de la paciente. Además se encuentra en un alto porcentaje de hiperplasias atípicas, por lo que se considera una alteración genética precoz en el cáncer de endometrio [52] [53].
- d) **Sistema β -catenina/E-cadherina**: proteínas transmembrana del citoesqueleto que participan en el sistema de adhesión celular. Se codifican en el cromosoma 3 (gen CDH1 y CTNNB1), en condiciones normales se encuentra en la membrana celular y es degradada en el citoplasma. Su mutación provoca la acumulación de esta proteína en el citoplasma celular y por tanto, disminuye su expresión en la superficie celular de las células cancerosas. Esto provoca un aumento de la proliferación y crecimiento celular, y una pérdida de la adhesión celular favoreciendo así la invasión tumoral. Se considera un marcador de riesgo de invasión del cáncer. Estas mutaciones suelen ser heterocigotas y están involucradas en el cáncer de colon,

gástrico, próstata y en un 20-40 % de los cánceres ginecológicos. Es más frecuente en los carcinomas endometriales (10-15 %) [54].

La familia de las cadherinas se encarga de la adhesión intercelular. La E-cadherina es una glicoproteína que se encuentra en la superficie de las células epiteliales y se une al citoesqueleto gracias a la β -catenina. Una alteración en esta proteína se asocia a tumores indiferenciados, más infiltrantes y con mayor poder metastásico; y por tanto, conlleva una menor supervivencia. Se ha demostrado que con anticuerpos anticadherina la capacidad de invasión tumoral de las células aumenta. La mutación más frecuente del gen que codifica esta proteína es la hipermetilación de la región promotora y conlleva una silenciación del gen. Se encuentra en un 60-80 % de los cánceres endometriales tipo II.

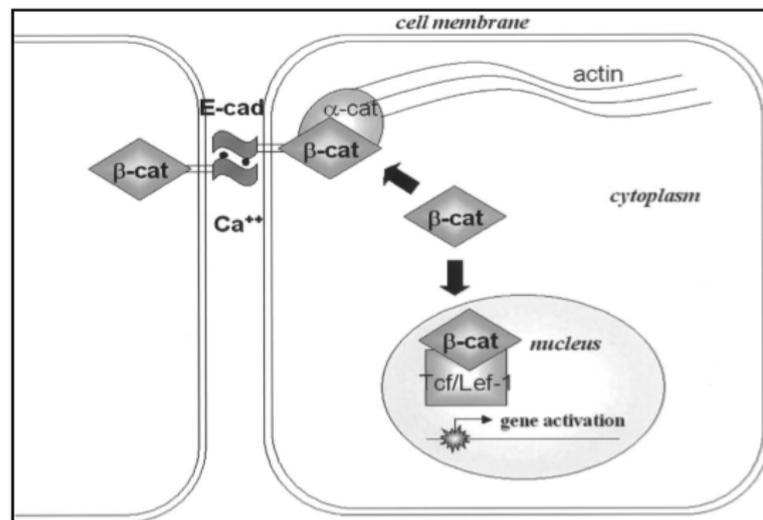


Figura 1.10: Localización subcelular e interacción de β -catenina con E-cadherina y otras proteínas [54].

- e) **c-myc**: proteína nuclear que regula la transcripción del ADN y participa en los procesos de diferenciación celular e induce la mitosis. La desregulación del c-myc ha demostrado estar implicado en numerosos procesos de oncogénesis. Se relaciona con mal pronóstico en tumores sólidos, linfomas y leucemias. Suele ir acompañado del her2/neu, aunque es más frecuente que éste, especialmente en tumores indiferenciados [55].
- f) **PI3K**: gen localizado en el cromosoma 3, que codifica una proteína con actividad catalítica y reguladora. El gen PTEN es el encargado de regular su función en el

citoplasma, como se explicará más adelante. La proteína PI3K recluta proteínas en la membrana plasmática que se activan y desencadenan una cascada de señalización implicada en la supervivencia celular e indirectamente en la invasión tumoral. La mutación de PI3KCA se ve en el 36 % de los carcinomas de tipo endometriode, y es más frecuente en tumores que también presentan mutación PTEN, coexistiendo en un 24 % de los casos [56][57].

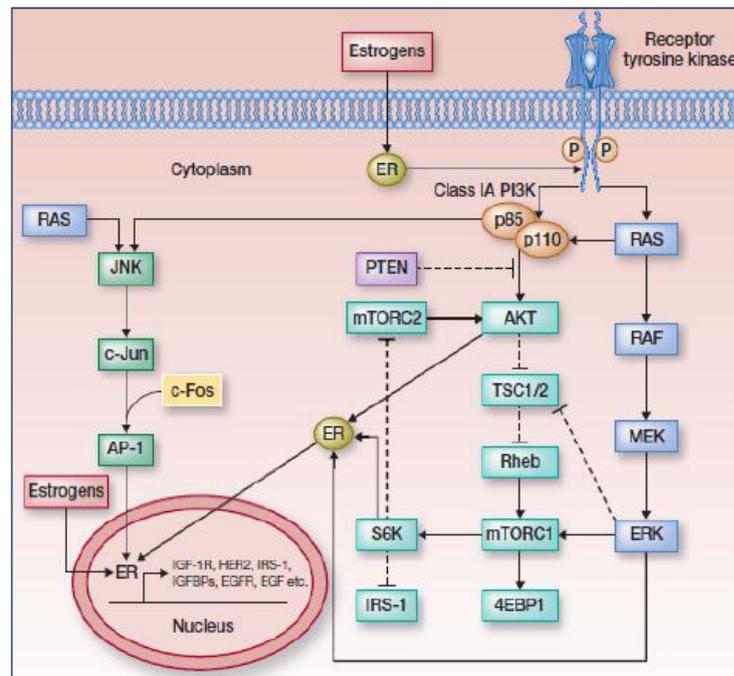


Figura 1.11: Rutas de señalización celular de PI3K, PTEN, RAS-RAF-MEK-ERK y receptores de estrógenos [58].

1.3.2. Marcadores de apoptosis

La apoptosis se define como la muerte celular programada que se caracteriza por la condensación celular, la preservación de la integridad de la membrana celular, y ausencia de componente inflamatorio. Existen dos vías de apoptosis, la vía extrínseca y la vía intrínseca, ambas reguladas por la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

- a) **Bcl-2**: proto-oncogen cuyo locus se encuentra en el cromosoma 18 y su producto de traducción es una proteína que suprime la apoptosis mediante la inactivación de la cascada de las caspasas. En los tumores endometriales, se observó que las células apoptóticas iban en aumento según progresaba el tumor y mediante técnicas

inmunohistoquímicas se detectó una baja expresión de Bcl-2.

- b) **TP53**: gen localizado en el brazo corto del cromosoma 17 que codifica la proteína p53, que posee un importante papel en la supervivencia celular por lo que recibe el sobrenombre de “guardián del genoma”. Se trata de una proteína muy inestable con una vida media corta y puede encontrarse tanto en el núcleo como en la mitocondria.

En condiciones basales, la concentración de p53 en la célula es baja; y solo se activará ante situaciones de estrés como daños en el DNA, erosión de telómeros, hipoxia o carencia de nucleótidos provocadas por la exposición a radiaciones ionizantes o productos quimiotóxicos [59].

Entre sus muchas funciones se encuentran: reparación de la escisión de nucleótidos del DNA, bloqueo del crecimiento celular, control de la fase G1 de la mitosis celular, inducción de la apoptosis y regulación de genes implicados en la angiogénesis. Por todas estas funciones, resulta de gran relevancia en el proceso de oncogénesis y progresión tumoral. Aumenta la expresión de los oncogenes c-myc y k-ras, que a su vez estimulan la expresión de p14 y p16.

La mutación del gen TP53 aparece en la mayoría de las neoplasias, produciendo una proteína no funcional, que se acumula en el citoplasma celular. Las zonas donde se localizan la mayoría de las mutaciones se denominan “zonas calientes” [60].

Se asocia con tumores endometriales de tipo II, detectándose una sobreexpresión de p53 hasta en un 90 % de los tumores serosos. En los adenocarcinomas de tipo endometriode, se encuentra en un 10-20 % de los casos. Respecto a la extensión tumoral, se relaciona con un 10 % de estadios I-II y hasta un 90 % de estadios III-IV. Se considera un marcador tardío para tumores endometrioides de alto grado y un marcador precoz para los serosos, por lo que supone un indicador de mal pronóstico y una menor supervivencia.

La similitud del perfil molecular de los tumores endometrioides de alto grado y los no endometrioides, ha orientado diversos estudios hacia el estudio del p53 como un marcador de resistencia terapéutica a quimio y/o radioterapia [61].

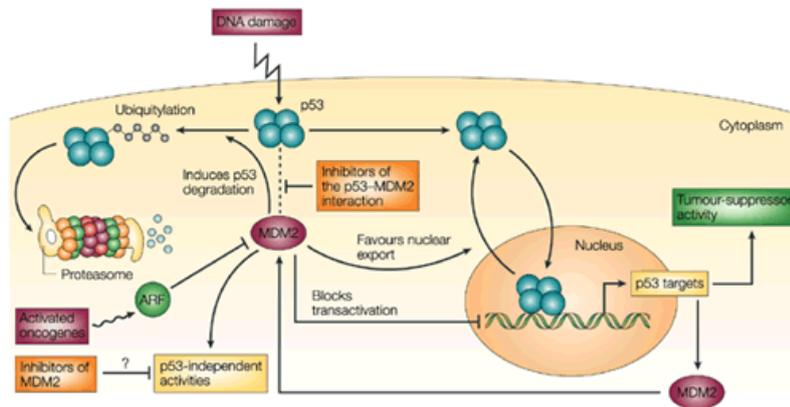


Figura 1.12: Mecanismo de acción de la proteína p53 [62].

- c) **PTEN**: gen localizado en el cromosoma 10 que codifica para una proteína que pertenece a la familia de las fosfatasas de la tirosina. Posee un dominio catalítico que elimina los grupos fosfato formados en la membrana plasmática y está involucrado en la inhibición de la adhesión, proliferación y migración celular. Su principal función es la detención del ciclo celular en G1-S y la inactivación de proteínas proapoptóticas mediante la inhibición del PI3K. Por tanto, indirectamente regula la apoptosis celular y por eso se considera el principal gen supresor de tumores. Una mutación a nivel de PTEN, estimula la acción del PI3K y como consecuencia una alteración de la apoptosis celular. Por ello, la pérdida o alteración de PTEN resultará en un crecimiento celular aberrante [63]. Esta mutación está presente en el 83% de los tumores endometrioides, y se considera una alteración precoz en la oncogénesis del cáncer de endometrio ya que también se han encontrado mutaciones en hiperplasias endometriales. Se ha demostrado que existen mayor número de mutaciones cuando se acompaña de inestabilidad de microsatélites. Existe controversia respecto al papel de la mutación en el gen PTEN en el desarrollo tumoral, por un lado se ha descrito como una alteración temprana y por otro se ha asociado a tumores en fases avanzadas y metastásicos. Existe consenso respecto a que los tumores con dicha mutación son más agresivos y por tanto de peor pronóstico [64].
- d) **p16**: proteína codificada por el gen supresor CDKN2A situado en el cromosoma 9. Su inactivación tiene como consecuencia un crecimiento celular incontrolado ya que actúa sobre la fase G1 de la mitosis celular. Resulta de gran utilidad para hacer diagnóstico diferencial en los casos dudosos de adenocarcinoma endometrial o cervical. Se asocia más frecuentemente con tumores endometriales tipo II, alcan-

zando hasta un 40-45 % y con mayor frecuencia de metástasis. Se correlaciona con mutaciones de k-ras y p53 [65][66].

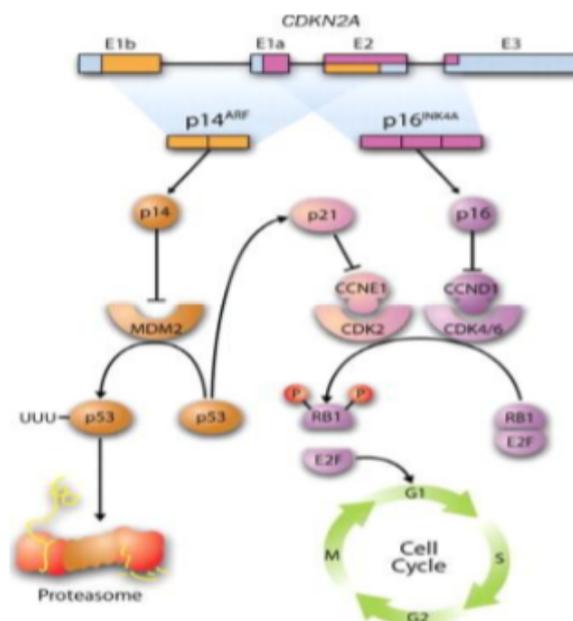


Figura 1.13: Esquema de actuación del p16 sobre el ciclo celular [66].

1.3.3. Inestabilidad de microsatélites

Los microsatélites son repeticiones múltiples de 1-5 nucleótidos distribuidos por todo el genoma, que resultan muy susceptibles a errores en el proceso de la replicación llevado a cabo por DNA polimerasa. El fenómeno de inestabilidad consiste en la alteración del número de repeticiones tras la replicación respecto de la secuencia original. Para corregir dichas alteraciones, la célula posee un sistema de reparación de emparejamientos erróneos (MMR), constituido por las proteínas MSH y MLH. Cuando estas proteínas o los genes que las codifican sufren alguna lesión se puede producir una disfunción en la capacidad reparadora y dar lugar a la inestabilidad de microsatélites. La inestabilidad de microsatélites (MSI) se encuentra en un 75 % de los cánceres endometriales hereditarios asociados al síndrome de Lynch. Para que se desarrolle el tumor hereditario son necesarias dos mutaciones germinales en la pareja de alelos. En los cánceres esporádicos la MSI ocurre en un 20 % en los carcinomas esporádicos y se asocia con tumores endometrioides y de lenta progresión. La causa más frecuente suele ser la hipermetilación del promotor del gen MLH1, MLH2 y MSH6, lo que provoca la pérdida de expresión de sus correspondientes

proteínas. La expresión de todas las proteínas citadas descarta casi por completo la presencia de un síndrome de Lynch. En aproximadamente la mitad de los casos de síndrome de Lynch, debutan a nivel endometrial y tras una media de 11 años desarrollan cáncer a nivel colorrectal. Por tanto, sería de gran utilidad poder predecir cuales de los cánceres de endometrio desarrollaran también el colorrectal. La sociedad americana de ginecología propone 2 estrategias: anamnesis detallada de su historia personal y familiar, y el estudio inmunohistoquímico del tejido tumoral, especialmente en aquellas pacientes menores de 60 años. Dado que la técnica con mejor coste-efectivo es la inmunohistoquímica para analizar las proteínas reparadoras MMR, dicha sociedad ha aceptado esta prueba como método de screening del síndrome de Lynch en todos aquellos cánceres endometriales de mujeres menores de 60 años [67].

1.3.4. Receptores hormonales

El estudio del metabolismo hormonal de los tumores tanto de mama como de endometrio es crucial para indagar en la patogénesis del tumor. Paradójicamente, los tumores estrógeno-dependientes son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas que poseen menores dosis de estrógenos circulantes. La progesterona y los estrógenos actúan a través de receptores intranucleares específicos esteroideos, presentes en el tejido endometrial, pero no se conoce ampliamente sus funciones en la oncogénesis.

- a) **RE (Receptores de Estrógenos)**: existen dos tipos de receptores estrogénicos según la subunidad que posean (α o β) codificados por distintos genes. Los receptores α se sitúan mayoritariamente en endometrio, células de cáncer de mama, células del estroma ovárico e hipotálamo. A nivel endometrial, se encuentran en las células epiteliales, estromales y en menor medida en las células miometriales del endometrio. Los receptores β se expresan mayoritariamente en riñones, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstata y células del endotelio. La presencia del receptores tipo α se ha asociado con tumores endometriales menos agresivos [68].
- b) **RP (Receptores de Progesterona)**: también posee dos isoformas A y B, codificadas por el mismo gen y localizados en las células glandulares endometriales. En el cáncer de mama la sobreexpresión de receptores de progesterona supone un mayor riesgo de agresividad del tumor. Sin embargo, en los cánceres endometriales se ha encontrado una disminución de estos receptores, principalmente de la isoforma B.

Aquellos tumores endometriales que posean menos receptores para la progesterona, se ha demostrado que son tumores más agresivos y con mayor riesgo de metástasis. En un estudio reciente, un 76 % de los carcinomas endometrioides metastásicos poseían escasos receptores de progesterona, mientras que los carcinomas en estadio precoz con las mismas características representaban el 23 % [69].

Las neoplasias endometriales RP positivas responden en un 70 % de los casos al tratamiento con progestágenos, por lo que estos receptores pueden ser de gran importancia en pacientes jóvenes con deseo reproductivo o paciente de edad muy avanzada con alto riesgo quirúrgico [70].

1.4. Clasificación histológica y anatomía patológica

El cáncer de endometrio se presenta en un 90 % de los casos en el cuerpo uterino, y más frecuentemente en la cara posterior. Puede presentarse como polipoide o difuso, y si alcanza un gran volumen en el interior de la cavidad, existe mayor riesgo de invasión miometrial.

Como se ha mencionado anteriormente, en la práctica clínica podemos clasificar los carcinomas endometriales en dos grandes grupos: endometriode o tipo I, y no endometriode o tipo II. Sin embargo, histológicamente la OMS propone una clasificación más minuciosa y compleja como se muestra a continuación [71].

1. 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 vellosoglandular 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
- 1.1.4. Adenocarcinoma de células claras 8310/3
- 1.1.5. Adenocarcinoma mixto (“mixed cell”) 8323/3
- 1.1.6. Carcinoma de células escamosas 8070/3
- 1.2. Carcinoma de células transicionales 8120/3
- 1.3. Carcinoma de células pequeñas 8041/3
- 1.4. Carcinoma indiferenciado 8020/3
- 1.5. Otros
 - 1.5.1. Hiperplasia endometrial
 - 1.5.1.1. Hiperplasia típica: simple o compleja
 - 1.5.1.2. Hiperplasia atípica: simple o compleja
 - 1.5.2. Pólipo endometrial
 - 1.5.3. Lesiones relacionadas con tamoxifeno
- 2. TUMORES MESENQUIMALES
 - 2.1. Tumores del estroma endometrial y relacionados
 - 2.1.1. Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado 8931/3
 - 2.1.2. Nódulo del estroma endometrial 8930/0
 - 2.1.3. Sarcoma endometrial indiferenciado 8930/3
 - 2.2. Tumores del músculo liso
 - 2.2.1. Leiomioma 8890/3
 - 2.2.1.1. Variante epitelioide 8891/3
 - 2.2.1.2. Variante mixoide 8896/3

2.2.2. Tumor muscular liso de incierto potencial maligno 8897/1

2.2.3. Leiomioma sin ulterior especificación 8890/0

2.2.3.1. Variantes histológicas

2.2.3.1.1. Variante mitóticamente activa

2.2.3.1.2. Variante celular 8892/0

2.2.3.1.3. Variante celular hemorrágica

2.2.3.1.4. Variante epitelioides 8891/0

2.2.3.1.5. Variante mixoide 8896/0

2.2.3.2. Variantes del patrón de crecimiento

2.2.3.2.1. Leiomiomatosis difusa 8890/1

2.2.3.2.2. Leiomioma disecante

2.2.3.2.3. Leiomiomatosis intravenosa 8890/1

2.2.3.2.4. Leiomioma metastatizante 8898/1

2.3. Tumores mesenquimales miscelaneos

2.3.1. Tumor mixto del estroma endometrial y del músculo liso

2.3.2. Tumor perivascular de células epitelioides

2.3.3. Tumor adenomatoide 9054/0

2.3.4. Otros tumores mesenquimales malignos

2.3.5. Otros tumores mesenquimales benignos

3. TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES

3.1. Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno; carcinoma meta-plásico) 8980/3

3.2. Adenosarcoma 8933/3

3.3. Carcinofibroma 8934/3

- 3.4. Adenofibroma 9013/0
- 3.5. Adenomioma 9032/0
 - 3.5.1. Variante polipoide atípica 8932/0
- 4. ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
 - 4.1. Neoplasias trofoblásticas
 - 4.1.1. Coriocarcinoma 9100/3
 - 4.1.2. Tumor trofoblástico del lugar placentario 9104/1
 - 4.1.3. Tumor trofoblástico epitelioides 9105/3
 - 4.2. Embarazos molares
 - 4.2.1. Mola hidatiforme 9100/0
 - 4.2.1.1. Completa 9100/0
 - 4.2.1.2. Parcial 9103/0
 - 4.2.1.3. Invasora 9100/1
 - 4.2.1.4. Metastática 9100/1
 - 4.3. Lesiones trofoblásticas no neoplásicas y no molares
 - 4.3.1. Nódulo y placa del sitio placentario
 - 4.3.2. Sitio placentario exagerado
- 5. TUMORES MISCELANEOS
 - 5.1. Tumores análogos a los de los cordones sexuales
 - 5.1.1. Tumores neuroectodérmicos
 - 5.2. Paraganglioma melanótico
 - 5.3. Tumores de células germinales
 - 5.4. Otros

6. TUMORES LINFÁTICOS Y HEMATOPOYÉTICOS

6.1. Linfoma maligno (especificando el tipo)

6.2. Leucemia (especificando el tipo)

7. TUMORES SECUNDARIOS

1.4.1. Adenocarcinoma endometriode

El 80 % de los adenocarcinomas endometriales corresponden al tipo endometriode. Engloba una gran escala de diferenciación, desde formas bien diferenciadas de bajo grado difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica, hasta formas pobremente diferenciadas, de alto grado.

Se caracteriza por la presencia de glándulas redondeadas y uniformes, componente estromal variable, tapizados por un epitelio pseudoestratificado. El componente glandular es el que establece el grado histológico del tumor. Así, los tumores de bajo grado presentarán abundantes glándulas, regulares en tamaño, forma y distribución; los nucléolos no serán prominentes y su actividad mitótica será moderada. Por tanto, la adenocarcinomas indiferenciados poseen escaso componente glandular y núcleos bizarros con elevada actividad mitótica [72].

Los carcinomas endometrioides se clasifican según la FIGO en:

- **Grado 1:** carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es inferior al 5 %.
- **Grado 2:** carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) está comprendido entre el 6 y el 50 %.
- **Grado 3:** carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es superior al 50 %.

Variante escamosa: hasta el 50 % de los tumores endometrioides corresponden a este subtipo. Se caracteriza por elementos morulares o escamosos en al menos el 10 % del tumor. El

componente escamoso no forman parte del componente sólido, y por tanto no aumentan el grado del tumor ni afectan al pronóstico [73].

Variante veloso-glandular: el epitelio pseudoestratificado recubre zonas de crecimiento papilar, que pese a corresponder a tumores de bajo grado, puede dar lugar a confusión con carcinomas seroso-papilares.

Las variantes secretora y de células ciliadas son mucho menos frecuentes y de bajo grado.

1.4.2. Carcinoma mucinoso

Este tipo se define por la presencia de mucina intracitoplasmática en al menos el 50 % del tumor, semejante a los tumores mucinosos de ovario. No deben confundirse con otro tipo de tumores que contienen mucina extracelular como el endometrioides o el de células claras. Por lo general son tumores de bajo grado, asociados frecuentemente al uso de tamoxifeno, y su comportamiento es similar a los endometrioides.

1.4.3. Carcinoma seroso

Es el más frecuente de los carcinomas no endometrioides, supone el 5-10 % de los tumores de endometrio. Es un tumor muy agresivo, con gran invasión miometrial, linfática y peritoneal.

Se presenta como una proliferación papilar con ejes vasculares, con núcleos indiferenciados formando grandes nucléolos y una alta actividad mitótica. En un tercio de los casos presentan calcificaciones tipo psamoma y zonas de necrosis.

Puede encontrarse en pólipos endometriales y en un 30 % asociado al carcinoma de células claras. El carcinoma endometrial intraepitelial o in situ que se origina por la sustitución del epitelio endometrial atrófico, puede preceder al carcinoma seroso [74][75][76].

1.4.4. Carcinoma de células claras

Tiene un comportamiento agresivo similar al seroso, aunque es menos frecuente (1-5 %). La invasión miometrial está presente en el 80 % de los tumores.

Se caracteriza por grandes células con forma de tachuela y citoplasma claro debido a la presencia de glucógeno. Los núcleos son bizarros y pleomorfos. El crecimiento puede seguir un patrón tubular, sólido y/o papilar, siendo este último de peor pronóstico.

1.4.5. Carcinoma de células escamosas

Es un tumor poco frecuente, que se asocia con estenosis cervical y piometra. Es importante comprobar que no exista un carcinoma cervical que se extienda al endometrio [77]. Presenta supervivencias muy bajas incluso en estadio I.

1.4.6. Carcinoma indiferenciado

Se trata de un carcinoma poco frecuente y sin ninguna diferenciación, por lo que su diagnóstico es de exclusión. La clínica MD Anderson ha propuesto acotar la definición a aquellos tumores sólidos, uniformes, sin diferenciación glandular, papilar o neuroendocrina, que posean antígenos de diferenciación epitelial de manera focal.

Pueden presentarse en formas puras o asociados al tipo endometriode, y tienen peor pronóstico que los carcinomas endometrioides grado 3 [78].

1.4.7. Carcinoma mixto

Engloba aquellos tumores que contienen una combinación de un carcinoma tipo I y uno de tipo II. El componente minoritario debe suponer al menos el 10 % del volumen tumoral. Cuando el componente tipo II representa el 25 % o más del tumor, implica un peor pronóstico, puesto que se comportan como tumores serosos [79].

Los **tumores müllerianos mixtos mesodérmicos** (TMMM) representan menos del 5% de las neoplasias malignas del cuerpo uterino. Por definición están compuestos por componente epitelial y mesenquimal malignos. Debido a su apariencia bifásica existe controversia sobre su histopatogénesis. Estudios a nivel clinicopatológico, inmunohistoquímico y de genética molecular, sostienen que el componente mesenquimal surge como metaplasia y/progresión del tumor epitelial [80].

Los factores de riesgo son difíciles de determinar debido a la baja prevalencia de este tipo de tumores. Un pequeño estudio de 2002 sugirió que compartían factores de riesgo con los tumores endometrioides como la obesidad, la nuliparidad y el hiperestrogenismo [80]. También se ha comentado su relación con el tamoxifeno y la radiación pélvica en neoplasias de recto o cérvix. A nivel genético los TMMM y los tumores endometriales también poseen similitudes en sus alteraciones a nivel de p53, PTEN y sistemas de reparación de DNA defectuoso [81]. Otra característica en común con los endometrioides es la vía metastásica, ya que ambos metastatizan en nódulos linfáticos pélvicos y paraaórticos, tejidos blandos pélvicos, vagina y pulmones. Una de las pocas diferencias es la buena respuesta a la quimioterapia con cisplatino que tienen los TMMM.

1.5. Clínica

En un 5% de los casos, la paciente se encontrará asintomática. Sin embargo, en el 90% de los casos, el sangrado uterino anómalo será el síntoma principal.

En mujeres postmenopáusicas el sangrado será irregular y escaso, y se asociará en un 20% de los casos a una neoplasia endometrial maligna. Este porcentaje aumentará hasta un 50% si la paciente tiene más de 70 años [82].

En mujeres más jóvenes, que todavía tengan reglas, el sangrado será intermenstrual y escaso. La cantidad del sangrado no aumenta el riesgo de carcinoma.

Otro síntoma, aunque mucho menos frecuente, es la leucorrea mezclada con restos hemáticos debido a una piometra en una mujer de edad avanzada. El síndrome constitucional caracterizado por astenia, anorexia, pérdida de peso y dolor, aparece tardíamente y es inespecífico [83].

Otro hallazgo que obliga a continuar el estudio para descartar un cáncer de endometrio, es la presencia de células endometriales en la citología cervical, sobre todo si son atípicas.

1.6. Diagnóstico y estudio de extensión

No existe programas de cribado para la detección precoz de cáncer de endometrio, por lo que iniciaremos el estudio a partir de algún síntoma que presente la paciente. Según el protocolo de la SEGO está indicada la evaluación del endometrio en toda hemorragia uterina en mujeres mayores de 40 años, y en menos de 40 años cuando existan factores de riesgo (anovulación crónica y/o >90 kg).

1.6.1. Ecografía transvaginal

La ecografía es la técnica que mayor impacto ha tenido en la optimización del enfoque diagnóstico y manejo de la patología ginecológica. Es la primera prueba a realizar, ya que va a seleccionar a las pacientes candidatas a aspirado endometrial o histeroscopia, y va a aportar información adicional [84].

Tiene una alta sensibilidad (96-98 %) para detectar patología uterina, pero su especificidad es del 61 %, por lo que se recomienda complementarla con una biopsia en pacientes sintomáticas para evitar los falsos negativos [85].

Para una correcta interpretación es necesario tener en cuenta la edad, fase del ciclo, estatus hormonal y medicación que tome la paciente. Valoraremos diversos parámetros ecográficos.

- **Grosor endometrial.**

- a) **Postmenopáusicas:** en 1998 Smith-Bindman [86] estableció el punto de corte en 5 mm. Sin embargo, hasta el 17% de mujeres presentan un grosor endometrial mayor de 5mm y menos del 1% tendrán carcinoma endometrial. Deberemos realizar una histeroscopia siempre que el grosor endometrial sea mayor de 11 mm, aún en ausencia de sintomatología. Si el endometrio mide

mas de 5 mm, sólo estará indicado continuar el estudio en estos supuestos: metrorragia, aumento de la vascularización uterina, heterogenicidad endometrial, hidro-piometra, obesidad, HTA o menopausia tardía.

- b) **Premenopáusicas:** el grosor normal en fase proliferativa es de 4 a 8 mm y en fase secretora de 8 a 14 mm; es por ello que valoraremos mejor la cavidad si realizamos la ecografía entre los días 4 y 6 del ciclo. Si se realiza en otro momento del ciclo, consideraremos un engrosamiento endometrial si en fase proliferativa el grosor endometrial es mayor de 8 mm y en fase secretora si mide más de 14 mm [87].

A este respecto, durante la redacción de esta tesis, la SEGO ha publicado una nueva oncoguía de CE en 2016 en la que recomienda utilizar un punto de corte de 3mm para la realización de biopsia endometrial en la paciente sintomática [218].

- **Morfología:** nos debe hacer sospechar un endometrio hipercogénico en relación al miometrio, heterogéneo, irregular y con una colección endocavitaria. Sin embargo, ninguna de estas características es patognomónica de un carcinoma de endometrio.
- **Vascularización:** analizaremos el patrón vascular según encontremos un vaso único central, numerosas ramificaciones, o varios vasos de origen multifocal entre múltiples tipos. Estos datos suelen ser inespecíficos y de difícil diferenciación de un pólipo benigno.
- **Infiltración miometrial y cervical:** nos aportará información adicional a la hora de plantear el enfoque terapéutico. Según la morfología de la interfase endometrio-miometrio y la distancia del tumor a la serosa podemos estimar si la infiltración tumoral supera el 50 % del espesor. Algunos autores, como Savelli en 2008 [88], han obtenido resultados similares a los de resonancia magnética.

1.6.2. Biopsia endometrial

Para poder establecer un diagnóstico certero, debemos obtener una muestra de tejido endometrial para su estudio anatomopatológico. Las técnicas para conseguir dicha biopsia han ido evolucionando en los últimos tiempos.

- **Legrado uterino:** durante muchos años fue la única manera de obtener material endometrial, y requería anestesia general, un quirófano, y por tanto, hospitalización. Se ha demostrado que a pesar de realizar un legrado con la técnica correcta, casi la mitad de la cavidad uterina quedaba sin legar. Esto suponía que entre el 10 y el 20 % de las lesiones endometriales no se diagnosticaran. Además, si se realiza un legrado previo a la histeroscopia, un 12.9 % de las lesiones malignas no se diagnostican [89].
- **Citología endometrial:** la técnica más utilizada es el cepillado. La sensibilidad de este método alcanza el 100 %, aunque su especificidad oscila entre el 84 y el 89 % debido a los falsos positivos en mujeres no menopáusicas. Generalmente la muestra de tejido obtenida es escasa y si existe estenosis cervical las células obtenidas están morfológicamente deterioradas.
- **Aspirado endometrial:** actualmente es la técnica empleada en las mayoría de las consultas debido a su fácil acceso, bajo coste, buena tolerancia por parte de la paciente y aceptable rentabilidad diagnóstica. Se obtiene material en el 90 % de los casos, aunque la muestra resulta inadecuada para estudio en el 22 % de ellos. En aproximadamente un 5 % de los casos la estenosis cervical que con frecuencia presentan las pacientes postmenopáusicas, hace imposible el acceso a la cavidad con la cánula [90]. Esta técnica posee una sensibilidad que oscila según los estudios entre un 81 y un 99 %, con una especificidad del 98 %. Sus resultados son limitados cuando las lesiones del endometrio son focales o en zonas de difícil acceso, como los ostium. En estos casos o cuando el aspirado resulte negativo, está indicado realizar una biopsia dirigida mediante histeroscopia [91].
- **Histeroscopia:** hoy en día es el patrón oro para la evaluación de la patología endometrial. Su coste, facilidad de uso, eficacia y tolerancia son claramente superiores al legrado clásico. Permite la visualización directa del endometrio y del endocervix, la detección de pequeña patología endometrial y la toma de biopsias dirigidas. El procedimiento puede realizarse de manera ambulatoria, en la consulta gracias a los histeroscopios de pequeño calibre que son bien tolerados por las pacientes. Cuando la paciente requiera una anestesia, o sea necesario utilizar un instrumental de mayor calibre para conseguir las biopsias, se requerirá de un quirófano para realizar la prueba.

La sensibilidad de la histeroscopia en el diagnóstico del carcinoma de endometrio

oscila entre el 88.9 y el 93.3 %, con una especificidad entre el 99.58 % y el 100 % según autores. El valor predictivo positivo se sitúa entre el 78.84 % y el 100 %, mientras que el valor predictivo negativo entre el 99.84 % y el 99.2 %. El valor predictivo positivo de la histeroscopia respecto a la hiperplasia, varía entre el 25 % y el 82 %, entre autores. Las formas difusas de adenocarcinoma de endometrio son muy difíciles de diferenciar de la hiperplasia endometrial. Cuando la superficie no muestra áreas de necrosis ni de hemorragia, puede parecerse incluso al endometrio normal en fase proliferativa, siendo estas las principales causas de error diagnóstico de la histeroscopia [92]. Además, en un 30 % de los casos el grado histológico de las biopsias histeroscópicas es menor que el obtenida en la pieza quirúrgica [93].

Es aconsejable emplear presiones menores de 90 mmHg de infusión uterina para evitar la diseminación peritoneal por el paso a través de las trompas de célula endometriales. Aunque se ha demostrado que es poco frecuente y no repercute sobre el resultado anatomopatológico de la citología peritoneal [94].

1.6.3. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales aportarán información adicional que complementará el diagnóstico y puede orientar el enfoque terapéutico.

- **Ca 125:** es una glicoproteína de alto peso molecular (>200KD), que se expresa en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario. Por ello resulta un marcador poco específico ya que unos niveles elevados pueden encontrarse en situaciones fisiológicas como la menstruación o en patología benigna como la endometriosis, y solo se elevan en el 60 % de los carcinomas de endometrio [95]. De manera preoperatoria puede orientar la estadificación, ya que sus niveles se correlacionan con la agresividad del tumor y está más frecuentemente elevado en los carcinomas serosos. Presenta una sensibilidad elevada (60-80 %) en tumores en estadios avanzados. Algunos autores lo consideran un factor pronóstico más a tener en cuenta, ya que niveles elevados se asocian con una mayor probabilidad de invasión miometrial, linfovascular o afectación ganglionar [96]. Tras la cirugía, ayuda a valorar el tumor residual o la respuesta a la quimioterapia o radioterapia adyuvantes. También es de utilidad en el seguimiento a largo plazo de las pacientes, cuyos valores elevados nos harán sospechar una recidiva [97].

- **HE4:** proteína precursora de la proteína E4 del epidídimo y que actúa como inhibidor de proteasas. Aunque su utilidad en el cáncer de ovario está ampliamente estudiado, también se ha demostrado una mejor correlación en estadios precoces de cáncer de endometrio que el Ca 125 [98].
- **YKL-40:** glicoproteína miembro de la familia de las quitinasas que se eleva en un 76 % de los cánceres de endometrio. Niveles preoperatorios elevados se correlacionan con pacientes de alto riesgo y por tanto, con un peor pronóstico, aunque todavía se necesitan más estudios para acotar mejor su utilidad [99].
- **CA 19.9:** la utilidad de este marcador es controvertida. Algunos autores defienden su uso como predictor de extensión pélvica tumoral y como predictor de recidivas, mientras otros sostienen que no aporta información adicional [100].

1.6.4. Pruebas de imagen complementarias

Las técnicas de imagen complementan el diagnóstico, fundamentalmente para la valoración de la extensión uterina y extrauterina. Aunque el estadiaje del cáncer de endometrio es quirúrgico, las pruebas radiológicas ayudan a planificar la intervención quirúrgica y la estrategia terapéutica.

La resonancia magnética presenta un excelente contraste entre diferentes tejido de partes blandas, por lo que resulta la técnica más adecuada para valorar la infiltración miometrial. Posee una alta sensibilidad (80-85 %) y utilizando contraste consigue un alto rendimiento diagnóstico. De esta manera, aquellas pacientes con una biopsia con carcinoma grado 1 o 2 y una resonancia magnética negativa para invasión miometrial, se puede deducir que no padecen afectación ganglionar, y por tanto, no serían candidatas a la linfadenectomía. Los grandes miomas, la adenomiosis o la pérdida de la línea transicional en postmenopáusicas son algunas de las situaciones que dificultan la interpretación de las imágenes de resonancia magnética. También puede ser útil para valorar la afectación cervical, parametrial, vesical y rectal [101].

Para valorar la afectación ganglionar, la resonancia posee un alta especificidad (95 %) para el tamaño, sin embargo, su sensibilidad es baja (50 %). La prueba que mejor rendimiento tiene en la detección de adenopatías es el PET-TAC, con un valor predictivo negativo

cercano al 100 % aunque su disponibilidad en muchos hospitales es limitada [102].

En el control post-tratamiento la resonancia también presenta mayor resolución que el TAC para la detección de la recidiva local en el muñón vaginal o adenopatías retroperitoneales.

1.7. Estadificación tumoral

La estadificación del cáncer de endometrio, como establece la FIGO, debe ser clínico, quirúrgico y anatomopatológico. Una correcta estadificación ha demostrado mejorar la estimación de la supervivencia y de posibles recidivas, así como planificar la cirugía y el seguimiento posterior [103]. En las estadísticas de la FIGO se confirma este hecho: las pacientes con estadio I quirúrgico tienen una supervivencia global del 90 % frente al 54 % de las pacientes con estadio I clínico. Esto sugiere que las pacientes con estadificación clínica tenían enfermedad oculta no apreciada clínicamente.

Una vez obtenido el diagnóstico anatomopatológico de neoplasia endometrial, es preciso realizar una estimación de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. La valoración de la paciente deberá ser global, ya que su edad y su morbilidad pueden condicionar el enfoque o incluso contraindicarlo. Aproximadamente el 20 % de las pacientes clasificadas preoperatoriamente como un estadio precoz, son reclasificadas en el momento de la cirugía como un estadio avanzado. [104].

1.7.1. Patrones de diseminación

La diseminación más frecuente es por extensión directa hacia el miometrio, que representa una barrera anatómica a la progresión tumoral. De este modo la enfermedad permanece limitada al útero en un alto porcentaje de casos, y supone un dato determinante en la estadificación.

También se postula la forma de extensión por flujo retrógrado de células del tumor primario desde la trompas hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, existen trabajos donde se han encontrado citologías de lavado peritoneal positivas para células tumorales en pa-

cientes con antecedente de ligadura tubárica bilateral. Respecto a la extensión cervical, se cree es el resultado una combinación de la extensión directa y linfática, aunque tampoco está claro [105].

El principal patrón de diseminación extrauterina es la vía linfática hacia los ganglios pélvicos y paraórticos. El drenaje linfático del cuerpo uterino es complejo, pero en su mayor parte drena hacia los ganglios iliacos externos y de la fosa obturatriz, que confluyen hacia los centros linfáticos aórticos y a su vez hacia los ganglios paraórticos supramesentéricos. En 1996, Burke demostró la existencia de unas vías linfáticas directas, paralelas a los vasos ováricos, que drenaban de manera directa a los ganglios paraórticos. Esta doble vía, hace posible la existencia de diseminación metastásica a pesar de tener ganglios pélvicos negativos, que será de suma importancia a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico como luego veremos [106].

La diseminación hematógena puede producir metástasis a distancia a nivel pulmonar 80 %, hepático 35 %, cerebral u óseo. La mortalidad por cáncer de endometrio se asocia con metástasis a nivel hepático y pulmonar en el momento de la defunción.

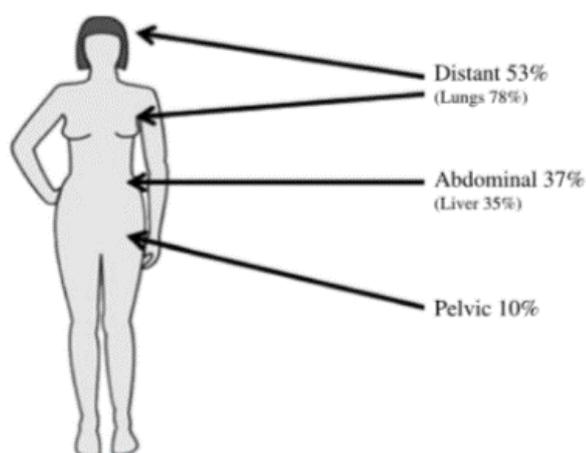


Figura 1.14: Localización de las metástasis en el cáncer de endometrio [106].

1.7.2. Clasificación FIGO

En el año 2009, la FIGO estableció la actual clasificación para estadificar el carcinoma de endometrio. Los cambios respecto a la clasificación anterior de 1988 son: se unifica el estadio I, el estadio II incluye la invasión del estroma cervical, desaparece el lavado

peritoneal del estadiaje, las adenopatías pélvicas y paraórticas se corresponden con IIIC1 y 2 respectivamente.

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 (2)
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 aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos 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

Tabla 1.5: Cáncer de endometrio. FIGO 2009.

En un estudio estadounidense con un tamaño muestral de más de 2500 mujeres, el 60 % fueron diagnosticadas en estadio I, un 16 % en estadio III y hasta un 7 % en estadio IV. De todos ellos, el 78 % era endometrioides y el 22 % carcinomas del tipo II [107].

En este sistema FIGO de 2009, se excluye del estadiaje la citología positiva en el **lavado peritoneal**; puesto que como hallazgo único no posee un significado pronóstico. Sin embargo, se sigue recomendando su realización como información adicional especialmente en caso de dudas respecto a la indicación de tratamientos complementarios. En los estadios precoces IB y II de 2009 la citología peritoneal sí posee un valor pronóstico ya que una citología peritoneal positiva implica un supervivencia del 63.6 %, mientras que si ésta es negativa, asciende a un 96.1 %, según un estudio multicéntrico publicado en 2012 [110]. En el artículo finlandés publicado en la revista Journal of Gynecology Oncology, se estudiaron 821 pacientes clasificándolas según FIGO 1998 y FIGO 2009, y se comparó el valor pronóstico de cada una como se muestra en la Figura 1.15 [108]. En otra serie se observó

que la citología peritoneal positiva afectaba a la supervivencia exclusivamente si además existía afectación de los anejos, el peritoneo o los ganglios [109].

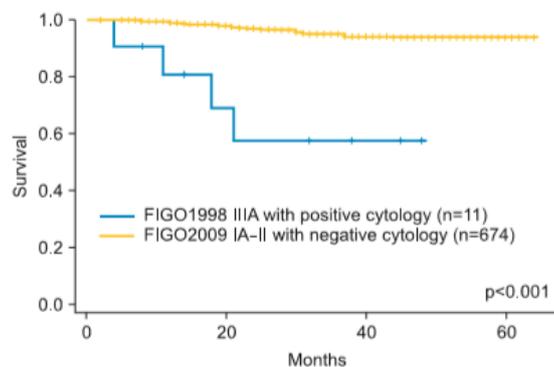


Figura 1.15: Supervivencia según resultado de citología peritoneal [108].

Debido a la implicación en el pronóstico que tiene la afectación ganglionar a nivel pélvico o paraaórtico, el estadio IIIC se dividió en 2 subgrupos. La afectación de los ganglios paraaórticos de manera aislada sólo ocurre entre un 0-6 % de los casos. Sin embargo, cuando los ganglios pélvicos son positivos, la infiltración a nivel paraaórtico puede ascender hasta el 22 % [111]. Según la FIGO, los carcinomas en estadio IA con grados 1-2 tendrían una probabilidad del 3-5 % de tener afectación ganglionar. Estos datos y numerosos estudios al respecto, han generado la controversia que existe en relación a las indicaciones de la linfadenectomía, como más adelante veremos.

Estadio FIGO - UICC			
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	Y3a	N0	M0
IIIB	Y3b	N0	M0
IIIC	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N1	M0
IVB	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1.6: Correlación entre clasificación TNM y FIGO.

1.7.3. Procedimiento quirúrgico

De acuerdo con las recomendaciones de la FIGO y la SEGO en el procedimiento quirúrgico del cáncer de endometrio tipo I, debe realizarse:

- Lavado de cavidad pelviana y peritoneal: se sigue recomendando su realización como información adicional para orientar el pronóstico y la necesidad de tratamientos complementarios.
- Exploración minuciosa de la cavidad peritoneal: debe incluir genitales internos, superficie peritoneal, paredes pelviana y abdominal, epiplón, intestino, superficie hepática, cúpulas diafragmáticas, bazo y correderas parietocólicas.
- Histerectomía total extrafascial con doble anexectomía, ocluyendo previamente ambas trompas para evitar la diseminación por la luz tubárica.
- Linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica, dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente.

Puesto que los carcinomas de endometrio de tipo II tienen un comportamiento diferente, la estadificación quirúrgica para esos casos será diferente. Además del procedimiento anteriormente descrito para los tipo I, la FIGO estipula que es necesario complementarlo con omentectomía, apendicectomía, biopsias peritoneales y linfadenectomía en casos concretos que más adelante se explican.

En los estadios I la histerectomía radical con el fin de evitar la recidiva vaginal no está recomendada por la SEGO con evidencia IA. La anexectomía bilateral se realiza para descartar la existencia de micrometástasis o tumores síncronos en los ovarios y para frenar la producción ovárica de estrógenos. Siempre que se encuentre afectación ovárica, se debe completar dicha cirugía como si se tratase de un adenocarcinoma tipo II.

Respecto a la **vía de abordaje**, no existen diferencias en el resultado de la vía laparoscópica respecto de la vía abierta. Sin embargo, la vía laparoscópica supone menor tiempo de ingreso y menos complicaciones postoperatorias según la última revisión publicada online en Lancet en septiembre de 2015 [112].

La **linfadenectomía pélvica** incluye la resección de los ganglios desde la zona distal del tercio medio de la arteria ilíaca 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 exéresis del tejido linfático situado 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 ilíaca común derecha y, entre la aorta y el uréter izquierdo desde la arteria mesentérica inferior hasta la mitad de la arteria ilíaca común izquierda. Actualmente se recomienda realizar la linfadenectomía paraaórtica hasta la salida de la arteria rena izquierda o de la vena renal izquierda para cubrir el área supramesentérica, especialmente en carcinomas de endometrio tipo II. Para considerar el diagnóstico del estado ganglionar como significativo deben resecarse al menos 10 ganglios pélvicos y 4 paraaórticos [113].

La primera pregunta que se plantea es en qué casos se debe realizar la linfadenectomía; y varios estudios han tratado de buscar la respuesta. En los **estudios GOG**, que analizaron prospectivamente más de 1200 cánceres endometrioides en estadio I, el 10.4% de los casos presentó afectación ganglionar (2.2% en G1, 11.4% en G2 y 26.8% en G3). Demostraron además que dicha afectación dependía de la infiltración del miometrio y del grado histológico. Cuando los ganglios pélvicos fueron negativos, sólo el 2% de los ganglios paraaórticos fueron positivos; sin embargo, cuando los ganglios pélvicos fueron positivos, los ganglios paraaórticos fueron también positivos en el 61% de los casos. Las complicaciones (linfocele, sangrado, etc.) del procedimiento se produjeron en el 19.4% de las pacientes [104].

Los **estudios ASTEC** publicados en 2009 corresponden a dos ensayos clínicos diseñados para evaluar el valor terapéutico de la linfadenectomía en 1400 cánceres de endometrio. Los resultados obtenidos mostraron una supervivencia libre de recidiva a los 5 años del 73% en las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía, y 79% al grupo que no se les realizó. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y por tanto, los autores concluyeron que no existía evidencia del beneficio de la linfadenectomía en términos de supervivencia en estadios precoces. Sin embargo, presenta varias limitaciones importantes: no contempla la linfadenectomía paraaórtica, el número de ganglios extraídos no era el adecuado, existe un mayor porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico, y el tratamiento radioterápico adyuvante se indicó en función del resultado anatomopatológico y no de la afectación ganglionar [114].

En 2010 se publicó el **estudio SEPAL** que realizó un análisis retrospectivo de los resul-

tados de la linfadenectomía pélvica con y sin linfadenectomía paraaórtica. Concluyeron que las pacientes de alto riesgo tenían mejor tasa de supervivencia con la linfadenectomía pélvica y paraaórtica (84 %) que cuando se realizaba sólo la linfadenectomía pélvica (69 %). Sin embargo, esta prolongación de la supervivencia no se producía en las pacientes de bajo riesgo. Este estudio también posee sesgos importantes ya que sólo el 8 % de la muestra eran tumores no endometrioides y la media de edad de las pacientes era de 56 años, por lo que su aplicación a la población general sería cuestionable [115].

Ese mismo año, la Cochrane realizó una revisión sistemática de la evidencia científica sobre el impacto de la linfadenectomía vs. no linfadenectomía, en el manejo del cáncer de endometrio y concluyó que no existe evidencia de que la linfadenectomía disminuya las muertes por cáncer de endometrio ni las recidivas, teniendo más complicaciones postoperatorias [116].

Sin embargo, la linfadenectomía pélvica y paraaórtica aporta una información muy valiosa sobre el pronóstico y permite acotar el grupo de pacientes subsidiarias de tratamientos adyuvantes. Puesto que se ha demostrado en el estudio ASTEC anteriormente citado, la ausencia de beneficio en la supervivencia de la radioterapia externa en pacientes con ganglios negativos; desconocer el estado ganglionar de estas pacientes tiene como consecuencia sobretratar con radioterapia a un porcentaje importante de pacientes.

La complicación más frecuente de la linfadenectomía es la formación de linfedema en un 3-8 % de los casos, generalmente en extremidades inferiores. La desperitonización favorece la aparición de adherencias y la formación de linfoquistes entre 1-7 %, especialmente en la vía laparotómica.

La linfadenectomía, por tanto, no está exenta de complicaciones; y es importante seleccionar a las pacientes. De los estudios anteriormente citados, se deduce que las pacientes que se beneficiarán de este procedimiento son aquellas en las que se estima afectación ganglionar. Por ello, existe consenso pleno en la indicación de linfadenectomía en los casos de:

- Carcinomas no endometrioides o tipo 2.
- Estadios II y IIIb.

- Estadio I pobremente diferenciado (grado 3) o con invasión del más del 50 % del miometrio (Ib).

Sin embargo, existe una gran controversia en los carcinomas con grado histológico tipo 2 y 3 en estadio Ia, es decir, con menos del 50 % del miometrio infiltrado. La complejidad reside en clasificar a las pacientes con exactitud según el riesgo de afectación linfática, lo que determinará su tratamiento y pronóstico.

Los factores de riesgo principales, definidos por Creasman, incluyen el tipo histológico, el grado tumoral y el estadio; que a su vez actuarán como factores pronósticos. Han de tenerse en cuenta también los factores adicionales como son el tamaño tumoral mayor de 2 cm y la invasión linfovascular, como demostró Mariani en sus estudios.

En 2014 un estudio comparó las 5 clasificaciones más relevantes de los grupos de riesgo de cáncer de endometrio como se muestra en la Figura 1.16 [117]. Según este estudio, el método más preciso para estimar la afectación ganglionar es la clasificación modificada de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en 2013 [118].

	Low risk	Intermediate risk	High intermediate risk	High risk
PORTEC 1	Grade 1 endometrial adenocarcinoma Stage IA	Endometrial adenocarcinoma Stage I based on uterine factors Grade 1 histology and myometrial invasion of $\geq 50\%$ Grade 2 histology with any myometrial invasion Grade 3 histology with myometrial invasion $< 50\%$	Age > 60 years with grade 1 or 2 histology and myometrial invasion $> 50\%$ Age > 60 years with grade 3 histology and myometrial invasion $< 50\%$	Stage III-IV disease Uterine serous carcinoma or clear-cell carcinoma of any stage
GOG-99	Grade 1 or 2 endometrioid cancers confined to the endometrium Stage IA	Age ≤ 50 years and ≤ 2 pathological risk factors* Age 50-69 years and ≤ 1 pathological risk factors* Age ≥ 70 years and no pathological risk factors*	Any age and 3 pathological risk factors Age 50-69 years and ≥ 2 pathological risk factors Age ≥ 70 years and ≥ 1 pathological risk factors*	Stage III-IV disease, irrespective of histology or grade Uterine serous carcinoma or clear-cell carcinoma of any stage
SEPAL	Stage IA or IB endometrioid type cancers with no LVSI	Stage IA grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma† or any LVSI Stage IB, grade 1-2 endometrioid adenocarcinoma with LVSI Stage IB, grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma or any LVSI Stage IC, stage II, any grade, any LVSI	-	Stage III or IV, any grade, any LVSI
ESMO	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type	Stage IA grade 3 endometrioid type Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type	-	Stage IB grade 3 endometrioid type Non-endometrioid disease of all stages
ESMO modified	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IA grade 3 endometrioid type with no LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stage IA grade 3 endometrioid type with LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IB grade 3 endometrioid type with no LVSI	Stage IB grade 3 endometrioid type with positive LVSI Non-endometrioid disease of all stages

PORTEC 1=Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. GOG=Gynaecologic Oncology Group adjuvant radiation for intermediate-risk endometrial cancers. LVSI=lymphovascular space invasion. SEPAL=Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer. ESMO=European Society for Medical Oncology. *Risk factors: grade 2 or 3 histology, positive LVSI, myometrial invasion to outer third. †Serous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, or other type of carcinoma.

Table 4: Variation in classifications of risk factors according to trials or society guidelines

Figura 1.16: Comparativa de las clasificaciones de grupos de riesgo [118].

Según la ESMO, sólo pertenecen al grupo de bajo riesgo aquellos carcinomas endometriales tipo 1 con grado histológico 1 o 2 y que infiltran menos del 50 % del miometrio. En el grupo

de alto riesgo incluyen a todos los carcinomas no endometrioides o a los endometrioides grado 3 en estadio Ib. De esta manera, únicamente las pacientes del grupo de bajo riesgo no serían sometidas a linfadenectomía sistemática, como queda resumido en el cuadro de la Figura 1.17.

Stage I	I A G1-G2 I A G3	Hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy Hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy ± bilateral pelvic-para-aortic lymphadenectomy
	I B G1 G2 G3	Hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy ± bilateral pelvic-para-aortic lymphadenectomy
Stage II	Radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and bilateral pelvic-para-aortic lymphadenectomy	
Stage III	Maximal surgical cytoreduction with a good performance status	
Stage IV	IV A IV B	Anterior and posterior pelvic exenteration Systemic therapeutical approach with palliative surgery

Figura 1.17: Indicaciones quirúrgicas según la ESMO [118].

La vertiente europea coincide en sus criterios con la corriente japonesa encabezada por Yokoyama, que realiza linfadenectomía pélvica y paraaórtica de manera sistemática salvo a los tumores G1 en estadio Ia. La escuela americana y la NCCN son más intervencionistas y recomiendan la linfadenectomía a todas las pacientes de manera sistemática. En la clínica Mayo, Mariani propone un abordaje menos agresivo, realizando el estadiaje completo a tumores G3, mayores de 2 cm o que invadan el miometrio en más de un 50%. En la clínica Anderson recomiendan la linfadenectomía a todos los carcinomas de intermedio o alto grado histológico y/o estadio Ib.

Una vez establecidos los criterios de linfadenectomía, la siguiente duda que se plantea es si dicha linfadenectomía debe ser pélvica y/o paraaórtica. En el estudio GOG se publicó que tan sólo el 2% de los casos con ganglios pélvicos negativos tenían ganglios paraaórticos positivos. Posteriormente, en 2007, Yokoyama ascendía este porcentaje a un 8% y demostró que las pacientes con ganglios pélvicos positivos sometidos a linfadenectomía pélvica y paraaórtica tenían mejor supervivencia y menor tasa de recidivas que aquellas a las que sólo se les realizó linfadenectomía pélvica [119]. Sin embargo, a pesar de ser un estudio multivariante, el tamaño muestral era escaso con 63 pacientes y la muestra seleccionada fueron pacientes en estadios IIIC, lo que supone importantes sesgos. Este mismo autor, en 2010, con un tamaño muestral de 684 pacientes, analizó la supervivencia a 5 y 10 años de las pacientes divididas en dos grupos, según tuvieran o no afectación a nivel paraaórtico [120]. De esta manera demostró el gran impacto de la afectación paraaórtica sobre la supervivencia de las pacientes.

Tasa de supervivencia	Ganglios Paraaórticos negativos	Ganglios Paraaórticos positivos
5 años	96 %	72 %
10 años	93 %	62 %

Tabla 1.7: Supervivencia según afectación paraaórtica según Yokoyama.

Más recientemente, Mariani y sus colaboradores en 2008 y en 2014 publicaron la distribución de la afectación ganglionar en un estudio retrospectivo de la clínica Mayo representadas en la Figura 1.18. Demostraron que el 50 % de las pacientes con ganglios pélvicos positivos tenían también los ganglios paraaórticos afectos. Además, un importante 12 % de las pacientes con afectación ganglionar a nivel pélvico no desarrollaron adenopatías a nivel paraaórtico inframesentérico; y sin embargo, sí se encontraron metástasis a nivel supramesentérico. Con estos datos quedó demostrado el hecho de que la afectación de ganglios paraaórticos estaba siendo infraestimada, por lo que en la actualidad se postula la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica de manera conjunta y alcanzando el nivel de los vasos renales para cubrir el área supramesentérica [121].

Table 2 Prevalence of para-aortic lymph node metastasis (LNM) in endometrial cancer†

Population	Para-aortic LNM	High para-aortic LNM	High para-aortic LNM with negative low para-aortic nodes
Total 'at-risk' population	12%	9%	4%
Patients with negative pelvic nodes	3%	3%	2%
Patients with positive pelvic nodes	51%	46%	12%
Patients with positive para-aortic nodes	100%	88%	35%

Figura 1.18: Prevalencia de metástasis en los nódulos linfáticos paraaórticos [121].

El principal beneficio que ofrece la linfadenectomía paraaórtica es la información para establecer un pronóstico más realista, ya que hasta el 17 % de las recidivas ganglionares son a nivel paraaórtico y se encuentran afectos hasta en un 60 % de las necropsias. Aunque está en entredicho que mejore la supervivencia global, lo que sí conseguimos es seleccionar a las pacientes que recibirán radioterapia posterior, reduciendo así la morbilidad que dicho tratamiento genera.

La linfadenectomía paraaórtica es un procedimiento quirúrgico complejo, con un acceso laborioso y que requiere una curva de aprendizaje prolongada, especialmente por vía lapa-

roscópica. Su realización supone un tiempo quirúrgico más extenso y la pérdida hemática suele ser mayor. Además, hay que tener en cuenta que el prototipo de mujer con cáncer de endometrio suele presentar edad avanzada y obesidad, por lo que se estima que hasta un tercio no serán candidatas a una cirugía de estadiaje completo.

Ante la dificultad para seleccionar a las pacientes subsidiarias de linfadenectomía en estadios iniciales de cáncer de endometrio, se ha comenzado a desarrollar la **técnica de ganglio centinela**. Se pretende obtener una información precisa del estado ganglionar con una técnica de baja morbilidad que no suponga el sobretratamiento de pacientes de bajo riesgo. De esta manera, además de seleccionar de una manera más precisa a las pacientes también permite planificar mejor el abordaje quirúrgico especialmente en el área retroperitoneal. Se han descrito tres vías de inyección del radioisótopo Tc99 y el colorante: en el miometrio subseroso a nivel de cuerpo uterino, con una tasa de detección del 92 % [122]; en el cérvix, con una detección del 86 % [123]; y en subendometrio peritumoral vía histeroscópica detectando cerca del 100 % [124]. Sin embargo, todavía se considera una técnica experimental ya que no existe una estandarización del procedimiento.

1.8. Tratamiento

1.8.1. Tratamiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico explicado en el apartado anterior, además de tener como finalidad una estadificación adecuada, supone también la primera opción de tratamiento del cáncer de endometrio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de las pacientes que desarrollan esta patología son pacientes de edad avanzada, obesas, hipertensas y con otras patologías concomitantes. Por ello, se estima que hasta un tercio de las mismas no van a ser subsidiarias de una cirugía óptima.

1.8.2. Tratamiento adyuvante

El papel principal de las terapias complementarias varía según la fase de la enfermedad en la que se encuentre la paciente. En estadios precoces con factores de riesgo de recaída,

la función del tratamiento adyuvante será disminuir la tasa de recidivas sin comprometer el control de la enfermedad y minimizar la comorbilidad que producen. En estadios avanzados, en cambio, se pretende mejorar las tasas de control de la enfermedad locorregional y a distancia.

a) Radioterapia

Existen principalmente dos modalidades de tratamiento radioterápico en el cáncer de endometrio; aunque como luego veremos cada técnica posee una indicación determinada.

La **radioterapia externa** pélvica, mediante cuatro campos isocéntricos conformados para incluir el lecho quirúrgico, áreas ganglionares obturatrices, ilíacas internas, ilíacas externas e ilíacas comunes. Abarca toda la región desde la fosa obturatriz hasta el límite superior de L5. Las dosis recomendadas en enfermedad microscópica son de 50-55 Gy y en enfermedad macroscópica 60-66 Gy.

Se puede ampliar el campo de radiación a todo el abdomen, para incluir el área paraaórtica baja hasta L2, que incluye ganglios de arterias renales, o paraaórtica completa hasta D10-11, en un único volumen. La dosis en este caso será de 30 Gy con protección renal y hepática.

El tipo de radioterapia más utilizada es la **braquiterapia vaginal** de alta tasa (HDR). Habitualmente se reparte entre 3 y 8 fracciones en total, con una dosis por fracción entre 4 y 10.5 Gy pautados a 0.5 cm de la superficie del aplicador. La dosis total nominal está entre 10 y 30 Gy. El tiempo recomendable para iniciar la irradiación desde la cirugía debe ser menor de 8 semanas y el tiempo máximo total de tratamiento recomendable sumando RT y braquiterapia no debe sobrepasar las siete semanas.

Si la mujer no ha sido histerectomizada, se realiza braquiterapia ginecológica completa colocando sonda endouterina para dar dosis a toda la cavidad uterina según imágenes de TAC de planificación.

Estadios iniciales

El riesgo de recaída locorregional en pacientes operadas de cáncer de endometrio en estadios iniciales y que no reciben radioterapia adyuvante puede alcanzar hasta un 20%.

El estudio PORTEC (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer) [125] incluyó 715 pacientes histerectomizadas y con doble anexectomía en estadios IB G2-3 y IC G1-2. El estudio realizado por el GOG-99 (Gynecologic Oncology Group) [104] analizó 190 pacientes en estadios IB-IIB, G1-3, a las que se practicó histerectomía abdominal total, anexectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico y paraórtico y lavado peritoneal. Ambos ensayos demostraron la eficacia de la radioterapia en el control de las recaídas locorregionales (pélvicas y vaginales) en las pacientes tratadas frente a las que no recibieron tratamiento (PORTEC: 19 vs. 5%; GOG-99: 9 vs. 1%, a los 4 años). Sin embargo, no se demostró ningún beneficio en términos de supervivencia (PORTEC: 71 vs. 77%, a los 8 años, GOG-99: 92 vs. 86%, a los 4 años). Además, en ambos estudios, se observó que el 75 % de las recaídas locorregionales de las pacientes del brazo control (observación) ocurrieron en la vagina.

Posteriormente en el estudio PORTEC-2, comparan la eficacia de la braquiterapia vaginal frente a la radioterapia externa y evalúan la diferencia en la tasa de recaída vaginal. También se analizaron la supervivencia global, calidad de vida, toxicidad y recaídas pélvicas globales. Se incluyeron pacientes de riesgo alto-intermedio (edad ≥ 60 años, con estadios IC G1-2 o IB G3; cualquier edad, con estadios IIA G1-G2 o G3, con infiltración miometrial < 50 %). No se objetivaron diferencias significativas entre las tasas de recidiva vaginal del grupo de braquiterapia y el de radioterapia externa. La tasa de recidiva vaginal tras braquiterapia como tratamiento único varía entre el 0-1.8 % y se postula como una opción adecuada de tratamiento. Puesto que en pacientes de alto riesgo la recidiva se localizaba a distancia, se diseñó el estudio PORTEC-3 para analizar el efecto conjunto de radioterapia y quimioterapia, actualmente en fase 2 [126].

Ambas técnicas presentaron toxicidad severa (grado 3-4): gastrointestinal (5 %), clínica de obstrucción intestinal (3 %) y cutánea (3 %). Sin embargo, la braquiterapia vaginal presentó menos efectos tóxicos gastrointestinales.

Según estos estudios, parece que la radioterapia pélvica pueda significar un sobretratamiento en un número importante de pacientes diagnosticadas de neoplasia de endometrio en estadio inicial, sobre todo en aquellas en las que se ha realizado una estadificación quirúrgica ganglionar adecuada. Más del 70 % de las recaídas locorregionales en pacientes operadas por un cáncer de endometrio en estadio inicial se presentan en la vagina. Por ello, la braquiterapia vaginal, como tratamiento adyuvante exclusivo, presenta importantes ventajas: bajo coste, escasa morbilidad, comodidad de la paciente, etc.

La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) en su documento de consenso de 2011, estableció unos grupos de riesgo en estadio I según infiltración de miometrio y grado histológico como se muestra en la siguiente tabla.

	G I	G II	G III
Estadio IA	Bajo		Intermedio
Estadio IB	Intermedio		Alto

En el grupo de riesgo intermedio-alto el riesgo de recidiva sin tratamiento adyuvante, según el estudio GOG, asciende al 20 %, mientras que si son correctamente tratadas se reduce a un 5 % [104]. El incremento de la cirugía laparoscópica permite un estadiaje quirúrgico adecuado y ello conduce a una reducción del uso de la radioterapia. La tendencia actual es realizar observación en las pacientes de riesgo bajo, braquiterapia exclusiva en riesgo intermedio y radioterapia (RT) externa más braquiterapia en alto riesgo, en ocasiones asociada a quimioterapia.

Estadios avanzados

En estadio III, el riesgo de recidiva está influenciado por factores adicionales como la citología peritoneal positiva, la afectación ovárica o de la serosa, entre otros. En casos de afectación anexial (**IIIA**), que suponen un 6 % según el estudio de la GOG, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con cirugía extendida y radioterapia externa alcanza el 60-80 %. En contraste con aquellas que tengan la serosa infiltrada, en cuyo caso, este porcentaje desciende al 42 % [104].

La forma más típica de diseminación vaginal es por embolización del plexo linfático submucoso de la vagina y su localización más difícil de tratar es la metástasis vaginal baja de localización suburetral. El manejo de las enfermas en estadio **IIIB** está condicionado por la localización de la diseminación vaginal que, si es baja, impide la cirugía por irresecabilidad, lo que haría necesario un tratamiento inicial con radioterapia y/o quimioterapia.

Según Mariani, cuando existe afectación ganglionar sin afectación extrauterina, la supervivencia causal a los 3 años tras radioterapia adyuvante es del 72 % a nivel pélvico y del 35 % a nivel paraaórtico [111]. El estadio **IIIC** incluye un grupo de pacientes muy heterogéneo desde el punto de vista pronóstico; ya que dependerá si existen adenopatías pélvicas y/o paraaórticas y éstas son macro o microscópicas. McMeekin estudió la evolu-

ción de 47 enfermas con estadio IIIC, el patrón de recaída fue a distancia en el 21 % de los casos y pélvico en el 9 %; es interesante resaltar el diferente patrón de recidiva cuando se tiene en cuenta el tratamiento adyuvante que recibieron: las enfermas que recibieron quimioterapia adyuvante recidivaron en el 75 % de los casos en la pelvis y las enfermas que recibieron radioterapia pélvica el 64 % lo hicieron a distancia.

Las enfermas en estadio **IVA-IVB** son, afortunadamente, poco numerosas. La esperanza de curación de estas enfermas pasa por un manejo quirúrgico inicial agresivo (cirugía reglada similar a la de cáncer de ovario) con citorreducción óptima (<1 cm de residuo) y su pronóstico estará íntimamente ligado al residuo tumoral, al grado y a su localización.

En las enfermas con residuo tumoral grosero, confinado a pelvis o retroperitoneo, el manejo será quimioterapia u hormonoterapia; la utilización de radioterapia de consolidación en áreas afectas puede ser de ayuda en casos seleccionados a fin de aumentar el intervalo libre de progresión.

Los casos sin residuo tumoral o con residuo tumoral pélvico <1 cm, su manejo inicial, dependiendo del estado general de la paciente, será la administración de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia abdominal.

Según la SEOR, todas las enfermas con ganglios pélvicos positivos se beneficiarán de radioterapia extendida a paraórticas, tanto si están afectadas como si no, debido a que disminuye el número de recidivas retroperitoneales. Además, recomiendan asociar radioterapia y quimioterapia concurrentes o secuenciales en los casos que exista más de una localización de diseminación extrauterina.

Pacientes no subsidiarias de cirugía o con tratamiento quirúrgico incompleto

En aquellas pacientes clasificadas como riesgo intermedio y que no se ha realizado linfadenectomía, se recomienda realizar un estudio de imagen para valorar el estado ganglionar. Si es negativo se suele recomendar radioterapia, generalmente braquiterapia. Si el estudio de imagen es positivo se debe evaluar el realizar un reestadiaje quirúrgico para establecer el tratamiento adecuado.

Si no fuera posible dicho reestadiaje, serán tratadas bien con braquiterapia exclusiva o con RT externa y braquiterapia. En los casos de braquiterapia exclusiva se abordará:

todo el útero, el cérvix y entre 3 y 5 cm de la vagina a 0,5 cm de profundidad. El uso de ovoides-tándem debe realizarse en casos de estadios II o invasión del segmento uterino inferior. Idealmente se debe incluir, dentro de la isodosis de prescripción, toda la serosa uterina y la longitud de vagina que consideremos (a 0,5 cm de profundidad) y con dosis de 5x700 cGy o 6x600 cGy. En los casos de tratamiento combinado de radioterapia externa y endocavitaria (HDR) se administrarán 46 Gy de radioterapia externa y 2 aplicaciones de 700 cGy [130]. En el caso de sospecha de afectación paraórtica, se realizaría de campo extendido. Se puede valorar la utilización de quimioterapia en pacientes seleccionadas, como veremos más adelante.

b) Quimioterapia

Según la SEOM el tratamiento quimioterápico está recomendado con categoría 2B en casos de:

- Adenocarcinomas endometriales grado 3.
- Invasión del espacio linfovascular.
- Estadio IIIA (con invasión serosa y/o anejos), IIIB, IIIC.
- Estadio IVA y IVB, tras debulking, con enfermedad residual mínima o microscópica.

Las pautas recomendadas se administran cada 21 días un total de 6 ciclos. Se combinarán 2 o 3 de los siguientes quimioterápicos vía intravenosa: cisplatino 50 mg/m² IV, adriamicina 45 mg/m² IV, ciclofosfamida 600 mg/m² IV y/o paclitaxel 160 mg/m².

La revisión de la Cochrane publicada en 2008 [131] incluyó 11 ensayos con un total de 2288 pacientes entre los años 1974 y 2000. Concluyeron que la supervivencia libre de progresión mejoró significativamente (HR 0.80 con IC del 95 % 0.71 a 0.90; p=0.004). La limitación principal que presenta dicho metanálisis es la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas respecto a la histología y/o tipo de tratamiento previo (cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia).

QT vs. RT

Dusembery [132] revisó la evolución de 86 pacientes con estadios III y IV divididos en grupos de tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia. El empleo de quimioterapia con adriamicina de forma adyuvante no mejoró los resultados de la radioterapia pélvica. La SLE fue del 55 % a 5 años y del 46 % a 10 años. Concluyó que la administración exclusiva de quimioterapia en enfermas de alto riesgo tiene un índice de recidivas pélvica excesivamente alto. En enfermas de alto riesgo IC G3, II G3 con invasión miometrial >50 %, o estadio III, el empleo de cisplatino, adriamicina y/o ciclofosfamida no fue mejor que radioterapia pélvica exclusiva. Dosis bajas de cisplatino son tolerables con radioterapia abdominal, pero la adyuvancia tras radioterapia abdominal con cisplatino/adriamicina es extremadamente tóxica y no está justificada.

En enero de 2006 se publicó el estudio randomizado del GOG [133] que incluyó enfermas estadio III-IV de cáncer de endometrio, con residuo tumoral tras la cirugía ≤ 2 cm, comparando dos tratamientos: la radioterapia abdominal en 20 sesiones frente a quimioterapia de 8 ciclos con adriamicina y cisplatino. Los resultados de este ensayo demuestran que el tratamiento con quimioterapia fue superior al de radioterapia, en términos de SLE y SG a 5 años, siendo para el brazo de QT del 42 y 53 % y para el brazo de RT del 38 y del 42 %, respectivamente. El patrón de fracaso fue diferente, en las enfermas tratadas con QT se produjeron 97 fracasos en 194 pacientes (50 %): 18 % pélvicos, 14 % abdominales y 18 % metástasis a distancia o hepáticas, y en las enfermas tratadas con RT se produjeron 109 fracasos en 202 pacientes (54 %), 13 % pélvicos, 16 % abdominales y 22 % metástasis a distancia o hepáticas. Los autores constataron la mayor toxicidad grado 3 y 4 del brazo de QT (sobre todo hematológica, gastrointestinal, cardíaca y neurológica) y concluyeron que la irradiación abdominal completa puede no ser el mejor tratamiento radioterápico que se puede ofrecer, especialmente a algunos subgrupos de pacientes con estadio III de la enfermedad.

En 2008 Susumu y sus colaboradores [134] demostraron también los beneficios de la quimioterapia frente a la radioterapia pélvica con un seguimiento de 60 meses. Observaron un aumento de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con riesgo intermedio-alto, mostrando una supervivencia libre de enfermedad de 84 % frente al 66 % del grupo con radioterapia y una supervivencia global de 90 % frente 74 % a los cinco años.

El estudio italiano [135] valoró 345 mujeres con alto riesgo. Se randomizaron a QT (cispla-

tino, Adriamicina y Ciclofosfamida) o RT pélvica. Con un seguimiento medio de 96 meses no hubo diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global.

Del artículo de McMeekin [136] es interesante resaltar el diferente patrón de recidiva cuando se tiene en cuenta el tratamiento adyuvante que recibieron. Globalmente el patrón de recaída fue a distancia en el 21 % de los casos y pélvico en el 9 %. Las enfermas que recibieron quimioterapia adyuvante recidivaron en el 75 % de los casos en la pelvis y las enfermas que recibieron radioterapia pélvica el 64 % lo hicieron a distancia. Por ello, se planteó la posibilidad de emplear ambos tipos de tratamiento de manera concomitante.

c) QT y RT asociadas

Un estudio nórdico [137] multicéntrico, estudió 372 mujeres en estadio I, II, IIIA con citología peritoneal positiva aislada, y IIIC con ganglios positivos. Se randomizaron a RT pélvica con o sin braquiterapia o radioterapia con quimioterapia. Con un seguimiento de 3.5 años existió reducción significativa en la progresión del 38 % en la combinación de ambos tratamientos. Existe tendencia no significativa en la supervivencia (82 % vs. 74 %).

Otro estudio del Instituto Mario Negri, combinó los datos del trabajo anterior con otros no publicados (ILIADÉ III) combinando RT y QT en un total de 540 pacientes con estadios I-III sin tumor residual. La adición de QT mejoró la supervivencia libre de progresión significativamente con un HR de 0.63 y se demostró una tendencia no significativa en la mejoría de supervivencia (HR 0.69) [138]. En contraste con estos dos estudios, existe otro estudio randomizado, con 156 pacientes, en que la adición de QT (Cisplatino, Adriamicina y Ciclofosfamida) a la RT no mejoró la supervivencia ni la recaída [139].

Greven [129], en un ensayo fase II de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), estudió la asociación de quimioterapia con cisplatino y radioterapia pélvica concurrentes en tumores endometrioides grado 2-3, con más del 50 % de infiltración miometrial, con invasión del estroma cervical o enfermedad extrauterina confinada en la pelvis. La SG y la SLE fueron del 85 y 81 % y la tasa de recidivas a 4 años, pélvicas, retroperitoneales y a distancia fueron 2, 2 y 19 %, respectivamente. Este grupo oncológico tiene pendiente publicar los resultados de la fase III.

En la revisión Cochrane de 2015, realizaron un metanálisis con 4 estudios multicéntricos

incluyendo a 1269 mujeres. Los resultados demostraron que las pacientes con cáncer de endometrio avanzado (estadios III-IV) vivían aproximadamente el 25 % más si recibían quimioterapia adyuvante después de la primera cirugía, comparada con radioterapia (IC de 95 % entre 1 % a 43 %). La supervivencia libre de enfermedad también fue un 26 % mayor con la quimioterapia adyuvante (IC de 95 % entre 8 % a 41 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los estadios precoces (I-II) [140].

Como conclusión, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, en su oncoguía vigente considera que la indicación de radioterapia adyuvante viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. Además considera que es necesario considerar otros factores de riesgo menores como condicionantes del tipo de RT adyuvante postquirúrgica: Edad > 60 años, presencia de infiltración vascular y/o linfática, tamaño tumoral mayor de 20 mm y afectación del tercio inferior del útero. Además, en su actualización de 2016 recomienda la braquiterapia en casos de estadios IA con grados tumorales 1-2 si existen dichos factores de riesgo [218]. El tratamiento secuencial de quimioterapia tras radioterapia adyuvante, lo recomiendan ante estadios con alto riesgo de recidiva como: IB G3, II G3 y IIIA / IIIB. En estadios IIIC y IV tras cirugía citorreductora, establecen que debe efectuarse prioritariamente adyuvancia con quimioterapia, evaluándose la opción de radioterapia secuencial posterior [103].

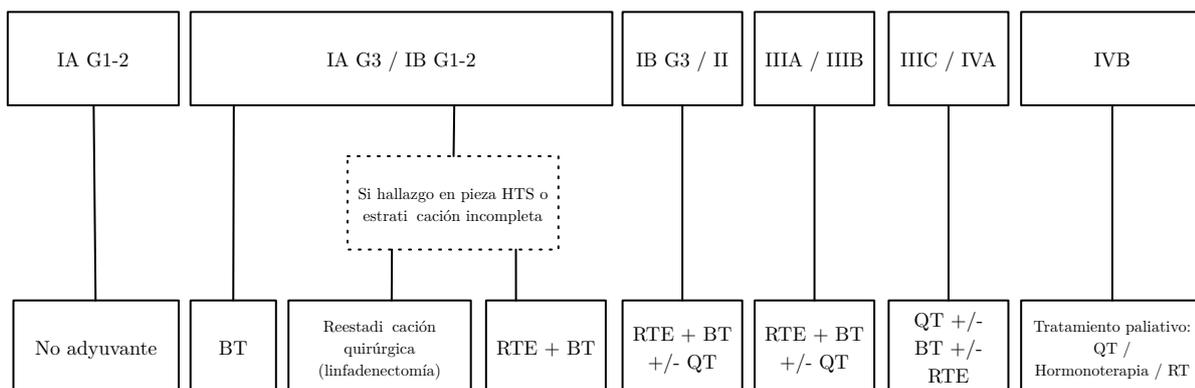


Figura 1.19: Tratamiento complementario del Cáncer de Endometrio tipo 1 según estadios SEGO.

1.8.3. Tratamiento conservador

Los **gestágenos orales** son una alternativa al tratamiento en pacientes no subsidiarias de tratamiento quirúrgico y/o radioterápico, en la mayoría de los casos por edad muy avanzada y alta morbilidad. También son una opción para tratar las recidivas de tumores con receptores hormonales positivos en el estudio anatomopatológico.

En la revisión Cochrane de 2010 se analizaron seis ensayos controlados aleatorios que evaluaban el tratamiento hormonal en varias formas y combinaciones en 542 pacientes. No se encontraron pruebas suficientes para indicar que el tratamiento hormonal mejorara la supervivencia en estas pacientes [141].

Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con cáncer endometrial cuya edad al diagnóstico será inferior a 44 años. Suponen un reducido 9% pero de suma importancia ya que muchas de dichas pacientes no tendrán su deseo genésico cumplido, y por tanto, solicitarán un tratamiento que les permita conservar el útero.

Según un artículo publicado en 2006 hay evidencia de que el uso de progesteronas puede utilizarse con seguridad y efectividad en mujeres jóvenes nuligestas que desean preservar su potencial reproductivo [142]. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la función del receptor de estrógeno, la inhibición de la mitosis de células endometriales, la promoción de apoptosis y el cambio a endometrio secretor.

La SEGO limita la indicación del tratamiento conservador a aquellas pacientes con carcinomas endometriales tipo 1 bien diferenciados en estadio IA. Tan solo el 18% de las pacientes cumplirán dichos criterios.

Antes de iniciar el tratamiento hormonal, se recomienda el estudio histeroscópico de toda la cavidad para valorar el tamaño y la extensión y realizar una resección endometrial completa. Durante el tratamiento se realizarán controles trimestrales con biopsia endometrial, histeroscopia y ecografía transvaginal.

Las pautas de tratamiento hormonal pueden ser: Acetato de Medroxiprogesterona (200-800 mg/día), Acetato de Megestrol (80-160 mg/día), DIU liberador de levonorgestrel o análogos de la GnRH. La duración oscilará entre 6 meses y 2 años, y se interrumpirá si existen 2 biopsias consecutivas sin respuesta al tratamiento [103].

En una revisión de 215 casos respondieron satisfactoriamente al tratamiento el 68 % de las pacientes, con un tratamiento cuya duración mínima fue de 6 meses. Sin embargo, el 47 % de las respondedoras desarrollaron una recidiva. El 36 % consiguió gestación posterior, con ayuda de técnicas de reproducción en el 18 % de los casos [143].

Un estudio estadounidense publicado en 2013 amplió el uso del tratamiento hormonal a tumores con grado histológico 2 y 3 sin infiltración miometrial profunda. El 77 % de los tumores respondió totalmente al tratamiento, sin encontrarse diferencias entre los distintos grados histológicos. Ninguna de las pacientes presentó progresión tumoral durante el tratamiento, sin embargo, un elevado 71.4 % de los tumores grado 2-3 recidivó a nivel uterino [144].

Para los casos de estadios avanzados se realizó un trabajo en 2004, que analizó a 61 pacientes con estadios muy avanzados o recidivas extensas a las que administró tamoxifeno diariamente y medroxiprogesterona en semanas alternas. Los resultados obtuvieron un 33 % de respuestas con una supervivencia entre 3 y 13 meses [145].

Existen varios estudios que analizaron casos de pacientes posmenopáusicas inoperables con cáncer de endometrio inicial tratadas con DIU de levonorgestrel. Las tasas de remisión oscilaron entre 75 % [146] y 25 % [147], por tanto resultados muy dispares. En 2013, un equipo australiano, publicó una tasa de regresión del 100 % durante un seguimiento de 89 meses [148].

Ese mismo año, un artículo comparaba el uso de progestágenos orales e intrauterinos en 186 pacientes con hiperplasia y cáncer endometrial en estadio precoz. La indicación del tratamiento hormonal en el 46 % de las pacientes fue la comorbilidad que presentaban y en un 21 % restante fue su deseo genésico. Los casos de hiperplasia y los de carcinoma tuvieron diferencias significativas ($p < 0.001$) en la respuesta completa (66-70 % comparado con el 6-13 %), en la recurrencia (11-23 % comparado con el 19-30 %), y resistencia al tratamiento (11-19 % y 57-75 % respectivamente). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la vía de administración oral o intrauterina en los casos de cáncer de endometrio [149].

En diversos estudios retrospectivos se han investigado las acciones de la **metformina** relacionadas con el cáncer de endometrio; entre ellas cabe destacar: activación del inhibidor de crecimiento celular AMPK, inhibición de la expresión de aromatasa en los adipocitos,

y aumento de la expresión de receptores de progesterona en el endometrio tumoral [150].

Otros tratamientos como los análogos de Gn-RH, inhibidores de la aromatasa, inhibidores de HER2, inhibidores de VEGF, o agonistas conjugados de LHRH se encuentran en estudio la mayoría en fase II, con resultados prometedores pero no concluyentes actualmente.

1.9. Seguimiento

A pesar de que no existen estudios que avalen el seguimiento, ni que los controles posteriores mejoren la supervivencia, la SEGO en su oncoguía [103], atendiendo a los criterios del comité de expertos, propone un algoritmo según el riesgo de cada paciente.

- Bajo riesgo: exploración pélvica completa, ecografía transvaginal, citología de cúpula y analítica completa; todo ello con una periodicidad de 6 meses durante los 2 primeros años, anualmente hasta los 5 años.
- Riesgo intermedio: exploración pélvica completa, ecografía transvaginal, citología de cúpula, analítica completa incluyendo CA 125 y valorar la realización de radiografía de tórax anual y/o TAC cada 2 años.

Con esta batería de pruebas se persigue: la detección precoz de las recidivas locales susceptibles de tratamiento, la vigilancia de posibles segundas neoplasias y controlar las morbilidades y secuelas de los tratamientos.

Especialmente en pacientes jóvenes, los síntomas climatéricos asociados al tratamiento del cáncer de endometrio, suponen una de las más importantes secuelas. El uso de terapia hormonal sustitutiva, a pesar de lo que puede parecer, no está contraindicada. Ya en 1996, Chapman demostró mejores tasas de supervivencia en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad que habían recibido a posteriori tratamiento sustitutivo con estrógenos y gestágenos [151].

1.10. Recidivas

Las recidivas en el adenocarcinoma de endometrio en el 80 % de los casos ocurren los tres primeros años post-tratamiento. El patrón de recidiva más común se produce a nivel local (cúpula vaginal y pelvis) en un 54 % de los casos y en un 46 % a distancia (abdomen superior, hígado). Se presentan en un 3 % en los estadios de bajo riesgo y alcanzan el 21 % en los de alto riesgo. Más del 40 % de dichas pacientes presentarán sintomatología que nos haga sospechar y orientar así el estudio en función de los síntomas que presenten para realizar una biopsia de confirmación [152].

La tasa de recidivas es muy variable según los distintos estudios publicados en los últimos 10 años. Gaducci publicó en su estudio una tasa de recidiva de un 18 %, la cifra más alta, aunque con un tamaño muestral reducido de 133 pacientes [159]. Sin embargo, otra publicación con una muestra de 2637 pacientes también obtuvo un 16.6 % de recidivas [160]. En el otro extremo se publicó también en 2007 un estudio con una escasa tasa de recidiva de 9.8 % [161].

La mayoría de los estudios revisados sitúan un alto porcentaje de las recidivas en los 3 primeros años tras el diagnóstico. Fung-Kee-Fung en 2006 estimó un 88 % de recidiva en ese periodo [152], Zalewski en 2009 ampliaba la tasa de recidiva publicando que entre un 68 % y un 100 % de las recidivas ocurrían pasado 3 años [162]. En 2010 Otsuka [163] y Kumar [164] publicaban tasas de recidiva a los 3 años de 88 % y 77.8 % respectivamente.

La distribución de las recidivas también varía de unos artículos a otros como se muestra en la Tabla 1.8. Gaducci y Fung-Kee-Fung son los únicos autores revisados que no especifican las recidivas linfáticas como un subgrupo diferente. El estudio ya comentado de Mariani [111], localizó la mayoría de las recidivas en zonas distales múltiples en el 27 % de los casos, 18 % a nivel peritoneal, otro 18 % a nivel vaginal y un 16 % en la región linfática pélvica. En la revisión de Fung-Kee-Fung el 61 % de las recidivas fueron a distancia con diferencias estadísticamente significativas con el 39 % de recurrencias locales [152].

	Vaginal	Linfática (pélvica y/o paraórtica)	A distancia
Mariani [111]	18	16	27
Fung-Kee-Fung [152]	39	-	61
Gaducci [159]	25	-	70.8
Watari [165]	25.8	6.5	38.7
Murphy [176]	31.3	37.5	18.8
Kyo [161]	12.5	25	62.5

Tabla 1.8: Localización de las recidivas según distintos autores.

En numerosos estudios se ha demostrado que el número de ganglios afectados, el tipo histológico y el estadio entre otros, son factores que influyen en la aparición de las recidivas. En el trabajo de Mariani [111] se observó que las enfermas con afectación ganglionar exclusiva, el número de ganglios afectados influye en el número de recaídas, de manera que con 1-2 ganglios positivos recidivaron el 14 % enfermas y con más de 2 ganglios afectados recidivaron el 62.5 %. Además de las pacientes que recibieron radioterapia extendida a paraórticas solo un 7 % recidivó en el retroperitoneo, mientras que cuando no se administró, recidivaron el 31 %.

Smith [153] revisó la evolución de 48 enfermas de alto riesgo tratadas con radioterapia abdominopélvica; aquellas con histología endometriode recidivaron 4 (todas a distancia) y entre las 26 con histología desfavorable recidivaron 11 (1 pélvica, 1 abdominal, 3 vaginales, 2 mixtas [abdominal y pulmonar] y 4 a distancia).

Dusenbery [154] revisó el patrón de recidiva de 86 casos tras radioterapia abdominal (con histología endometriode y serosos) con diseminación. La tasa de recaídas fue del 46 % en enfermas en estadio IIIA con una única localización de diseminación extrauterina, del 48 % en las IIIA con varias localizaciones, IIIB y IIIC y del 72 % en estadios IVB.

Tratamiento de las recidivas

El tratamiento de las recidivas va a depender de su localización, de su resecabilidad quirúrgica, de los tratamientos que se hayan efectuado anteriormente, del intervalo libre de enfermedad, así como del estado general de la paciente.

Recidiva local

En general, en los casos en los que la recidiva sea local o pélvica se intentará un abordaje quirúrgico o radioterápico si no se administró radioterapia adyuvante en un primer momento.

La recidiva vaginal aislada en la paciente no radiada previamente, suele tratarse con braquiterapia intracavitaria con cilindro vaginal si es superficial y de pequeño tamaño; o con braquiterapia intersticial si se trata de una tumoración de mayor volumen y con afectación supravaginal. La supervivencia global a los 5 años según la revisión Lancet en 2015 será del 50 % [112].

En pacientes que ya han recibido radioterapia previamente, se puede plantear un tratamiento quirúrgico con radioterapia y/o quimioterapia posteriormente. Existen varios estudios retrospectivos con buenos resultados de supervivencia libre de enfermedad tras la resección, ya que a nivel vaginal tiene buen acceso y con frecuencia se extirpa en su totalidad [155].

Cuando la recidiva se localiza a nivel centropélvico, se puede considerar un rescate quirúrgico mediante una exenteración pélvica. Se trata de una intervención quirúrgica con alta morbi-mortalidad por lo que la selección de las posibles candidatas debe ser extremadamente estricta. La supervivencia libre de enfermedad a los cinco años está entre el 20 y el 45 % [156]. Las recidivas ganglionares representan una situación frecuente, y que en el caso de ser localizadas y accesibles la exéresis de las mismas tiene valor terapéutico.

Lugar de recidiva	Recomendación	Alternativas	
Local			
Irradiación previa	Citorreducción quirúrgica (incluyendo exenteración pélvica) seguida de radioterapia en base a valoración individual	Citorreducción quirúrgica y en caso de márgenes positivos, combinado con radioterapia intraoperatoria	Reirradiación paliativa
Sin irradiación previa	Radioterapia pélvica y/o braquiterapia	Citorreducción quirúrgica (incluyendo exenteración pélvica) seguida de radioterapia 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 radioterapia
Regional pélvica			
Irradiación previa	Citorreducción quirúrgica si la enfermedad es completamente resecable	Citorreducción quirúrgica seguida de radioterapia intraoperatoria o combinación de cirugía y radioterapia si no queda enfermedad residual o es sólo microscópica	
Sin irradiación previa	Radioterapia pélvica con o sin citorreducción quirúrgica previa	Cirugía de citorreducción extensa si la lesión parece totalmente resecable	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o radioterapia
Abdominal o peritoneal	Tratamiento sistémico con o sin cirugía citorreductora y/o radioterapia	Citorreducción quirúrgica con o sin HIPEC	
A distancia	Tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia)	Tratamiento sistémico (quimio u hormonoterapia) con o sin metastasectomía o radioterapia local	Radioterapia o cirugía paliativas

Tabla 1.9: Posibilidades terapéuticas de la recidiva del Cáncer de Endometrio tipo 1 según Oncoguía SEGO 2010.

Recidiva a distancia

En estos casos se suele optar por tratamiento paliativo para aliviar la sintomatología, mejorar la calidad de vida y retrasar la progresión de la enfermedad. Generalmente se recomienda un tratamiento sistémico como la quimioterapia o la terapia hormonal.

La SEOM diferencia entre:

- **Recidivas de bajo riesgo:** incluyen aquellos tumores de bajo grado, las metástasis pulmonares, un largo intervalo de recaída o la presencia de receptores de estrógenos y progesterona positivos. Para este tipo de casos recomiendan Megestrol 160 mg vía oral diario.

- **Recidivas de alto riesgo:** - recomiendan la combinación de paclitaxel y platinos ya que consiguen tasas de respuesta superiores al 50 % con mejoría de la supervivencia libre de progresión y posiblemente supervivencia global a 15 meses. Existen varios estudios randomizados que comparan regímenes de taxanos vs. no taxanos, donde se demuestra que las combinaciones con taxanos son más activas en adenocarcinomas agresivos no endometrioides y poseen un perfil de toxicidad similar [157][158].

1.11. Supervivencia y factores pronósticos

Los factores que influyen en el pronóstico pueden clasificarse en uterinos y extrauterinos. Los factores uterinos que intervienen son el tipo histológico, el grado, la profundidad de la invasión miometrial, el compromiso cervical, la invasión vascular, el estado de los receptores hormonales y la ploidía. Como factores extrauterinos se incluyen el compromiso anexial, metástasis intraperitoneales, citología peritoneal positiva y la presencia de nódulos linfáticos pélvicos y/o paraórticos. Aquellas pacientes que no poseen ninguno de los factores extrauterinos los factores pronósticos más importantes según Morrow son el grado y la profundidad miometrial [166].

1.11.1. Edad y raza

También hay que tener en cuenta los factores clínicos, especialmente la edad y la raza. Respecto a la **raza**, existe una prevalencia más baja en mujeres afroamericanas, sin embargo, presentan menor supervivencia global, comparada con la de la raza blanca. Este hecho se debe a que la raza negra desarrolla tumores de grado elevado y frecuentemente de tipo no endometrioide [167].

La **edad** es un factor pronóstico independiente en el carcinoma endometrial. Algunos autores [168][169] defienden la idea de que las pacientes mayores tienen mayor tasa de recurrencias y menor supervivencia, demostrando que en esas pacientes de mayor edad es más frecuente la invasión miometrial profunda, un mayor grado tumoral y estadios de enfermedad más avanzados. Otros estudios explican dicho peor pronóstico debido a que esas pacientes se someten a tratamientos menos agresivos por lo que existen más posibilidades de recidiva [170]. En cualquier caso, cuando se realiza el mismo tratamiento

que a las pacientes jóvenes, presentan mayor tasa de recurrencias y por tanto menor supervivencia que estas últimas.

Sin embargo, anteriormente Quin et al. en 1985 [171] demostraron que las mujeres con edades menores de 40 años tenían mejor pronóstico ya que presentaban lesiones mejor diferenciadas y menos invasivas. Por otro lado, Mundt et al. analizaron 455 pacientes con carcinoma endometrial estratificándolos por edades y concluyeron que la edad no era un factor pronóstico para la recurrencia del tumor [172].

El Gynecologic Oncology Group (GOG) con pacientes en estadios I o II oculto estudiaron la tasa de supervivencia en grupos de edad (Tabla 1.10) y calcularon el riesgo relativo de muerte: 2.0 a los 55 años, 3.4 a los 65 años y 4.7 a los 75 años de edad con p-valor < 0.001 [173].

Edad	Nº de pacientes	Tasa de supervivencia a 5 años
<40	28	96.3 %
41-50	76	94.4 %
51-60	261	87.3 %
61-70	312	78 %
71-80	119	70.7 %
>80	23	53.6 %

Tabla 1.10: Tasa de supervivencia a 5 años según grupos de edad según GOG.

1.11.2. Tipo y Grado histológico

Según los datos recolectados por la FIGO, con más de 5000 pacientes en estadio I quirúrgicamente estadiadas, el grado histológico reduce la supervivencia progresivamente como se muestra en la tabla. En estadio I reduce hasta un 20 % la tasa de supervivencia; y en el caso del estadio III, un tumor grado 3 casi hace caer la supervivencia a la mitad, de un 69.7 % en grado 1 a un 39.6 % en grado 3 [174].

Estadio I	Tasa de supervivencia
Grado I	92.1 %
Grado II	87.5 %
Grado III	74.5 %

Tabla 1.11: Supervivencia según grado histológico en estadio I.

El grado histológico está altamente relacionado con otros factores pronósticos como edad, estadio y profundidad miometrial, de modo que se han realizado estudio multivariante. Este tipo de análisis ajustan la importancia de los diferentes factores en la supervivencia, de manera que el grado histológico proporciona información sobre la probabilidad de propagación o recurrencia de un tumor incluso en estadios metastásicos [175].

Otro factor muy importante a tener en cuenta es el tipo histológico, que además de condicionar el estadiaje quirúrgico, también juega un papel imprescindible en el pronóstico. Como ya se ha mencionado anteriormente, el tumor endometrial tipo I es el que presenta un pronóstico mejor con una supervivencia media a los 5 años según oncólogos europeos del 83%. Todos los tumores endometriales clasificados como tipo II se consideran de mal pronóstico, con una tasa de recidivas del 42% y una supervivencia libre de enfermedad de 38.5% a los 5 años según Murphy [176]. Los carcinomas escamosos y mucinosos se comportan como tumores endometriodes, tienden a ser de bajo grado y mínimamente invasivo; lo que confiere un buen pronóstico. Los carcinomas indiferenciados son tumores altamente agresivos, diagnosticados en el 50% de los casos con infiltración extrauterina. Los tumores de células claras presentan un 62% de supervivencias global a los 5 años y los tumores papilares un 53% [118].

Los carcinomas serosos están asociados a mal pronóstico ya que poseen una propensión a la invasión miometrial y linfática; y en el 40% de los casos están subestadiados. En un estudio noruego de los 90 con casi 200 pacientes, estimaba unas tasas de supervivencia a los 5 y 10 años del 36% y del 18% respectivamente [177]. Mientras que en un artículo más reciente la supervivencia para estadio I y II alcanzaba el 57% a 5 años [178]. Aquellos tumores mixtos que contengan al menos un 25% de componente seroso, se comportarán a nivel de supervivencia de forma similar a los serosos puros. Además, el subtipo seroso responde a quimioterapia en un escaso 20% de los casos y carece de receptores hormonales, lo que inutiliza la vía de la terapia hormonal.

Una mención especial merecen los **tumores mullerianos mixtos**, que poseen un comportamiento muy agresivo. Las características clínicas pronósticas son las mismas que para los tumores endometriodes estadiados de manera subóptima. Su pronóstico es peor que el de los carcinomas endometriodes grado 3, carcinomas serosos y los de células claras; comparando los estadios I de todos los subtipos mencionados. La tasa de supervivencia a los 5 años no supera el 42% en estadio I, y en estadios avanzados oscila entre un 15-30% [179]. La tasa de recurrencia local fue del 38% de los casos; mientras que las recurrencias

a distancia ocurrieron con una frecuencia del 57 %, la mayoría a nivel peritoneal [180].

1.11.3. Estadio e invasión miometrial

La **invasión miometrial (IA-IB)** es probablemente el mejor predictor individual del comportamiento de la enfermedad. Una infiltración mayor del 50 % corresponde a un estadio IB, por tanto, condiciona el estadiaje.

La invasión miometrial se correlaciona a su vez con la afectación ganglionar y el grado histológico. Tan sólo un 3 % de los tumores con escasa infiltración miometrial (IA) presentan ganglios afectados y un 1 % recidivan; mientras que un 40 % de los carcinomas IB desarrollan metástasis ganglionares y un 37 % presentan alguna recurrencia [104].

Si se analizan conjuntamente el grado histológico y la infiltración miometrial, los tumores grado 1 que invaden el tercio interno del miometrio (<50 %) no presentan metástasis linfáticas pélvicas; pero si invaden el tercio externo miometrial el 25 % tiene nódulos pélvicos afectados [166].

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para los tumores confinados en el endometrio es de 94 % y para los infiltrados más de la mitad del miometrio es del 59 % según estudios de la GOG ya mencionados anteriormente.

La FIGO de 2009 excluyó el **lavado peritoneal** del estadiaje quirúrgico, puesto que como hallazgo único no posee un significado pronóstico. Sin embargo, varios estudios han demostrado su importancia. Según Turner, una citología peritoneal positiva en estadio I supone un riesgo de 40 % de recurrencia del tumor, frente al 10 % de los casos con citología negativa [181].

En los estadios precoces IB y II la citología peritoneal también demostró tener valor pronóstico, ya que una citología peritoneal positiva implica una supervivencia del 63.6 %, mientras que si ésta es negativa asciende a un 96.1 %, según un estudio multicéntrico publicado en 2012 [110]. En otra serie se observó que la citología peritoneal positiva afectaba a la supervivencia exclusivamente si además existía afectación de los anejos, el peritoneo o los ganglios [109]. En una revisión que incluía 17 estudios con un total de 3800 pacientes, demostró que la citología peritoneal estaba asociada a una disminución significativa de la

supervivencia, de manera independiente [182]. Por tanto, la evidencia apoya la interpretación de una citología peritoneal positiva como un factor de peor pronóstico.

La **afectación cervical** supone un estadio II en la clasificación FIGO 2009 y se asocia a un riesgo de recurrencia del 16 % en ausencia de enfermedad extrauterina. Fanning en 1991 estudió la implicación pronóstica del cérvix, y concluyó que la afectación estromal implicaba una supervivencia menor que la afectación glandular cervical [183]. El compromiso cervical está relacionado íntimamente con el tamaño tumoral, el grado y la profundidad de la invasión miometrial; por lo que existen datos contradictorios sobre la significancia diagnóstica de manera independiente [184][104].

1.11.4. Invasión linfovascular y micrometástasis

La invasión vascular y linfática se definen como la presencia de células neoplásicas dentro de los canales revestidos de endotelio venoso o linfático respectivamente.

Generalmente se observan en el espesor del miometrio periférico a la masa tumoral. La invasión vascular se observa en un 10-20 % de los tumores, y su frecuencia se incrementa cuando la infiltración miometrial es más profunda o tumores más agresivos y/o indiferenciados. Es por dicha relación, por la que varios estudios asocian su valor pronóstico con el grado y la invasión miometrial [185]. Sin embargo, otros autores han demostrado la influencia de la invasión linfovascular de manera significativa e independiente, incluso en estudios multivariante como predictor de recurrencia a distancia [186]. Para los ginecólogos oncólogos europeos, la invasión linfovascular está presente en el 25 % de los casos. Según estos investigadores, la supervivencia global a 5 años para las pacientes sin invasión linfovascular es del 88 %; mientras que cuando existe invasión linfovascular la supervivencia cae hasta el 64 % [187].

En los estudios GOG, concluyeron que el 10,4 % de los casos presentó **afectación ganglionar** y dicha afectación dependía de la infiltración del miometrio y del grado histológico. Cuando los ganglios pélvicos son positivos, los ganglios paraórticos también lo son en el 61 % de los casos [104]. En ese mismo estudio se publicó que tan sólo el 2 % de los casos con ganglio pélvicos negativos tenían ganglios paraórticos positivos. Posteriormente en 2007, Yokoyama ascendía este porcentaje a un 8 % [119].

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para aquellas pacientes sin afectación a nivel paraaórtico era de 85 %; mientras que con ganglios paraaórticos positivos la supervivencia sólo alcanzaba el 36 %. Según aumenta el número de nódulos linfáticos afectados, disminuye proporcionalmente la supervivencia [188].

Tasa de supervivencia	Ganglios Paraaórticos negativos	Ganglios Paraaórticos positivos
5 años	96 %	72 %
10 años	93 %	62 %

Tabla 1.12: Supervivencia según afectación paraaórtica según Yokoyama.

En la actualidad ha cogido fuerza, el papel de las micrometástasis, o metástasis ocultas que tan sólo se detectan mediante técnicas histológicas. Un trabajo japonés de 2001, demostró el valor pronóstico de la presencia de dichas micrometástasis en los ganglios pélvicos y abdominales en pacientes tratadas por cáncer de endometrio en estadio I. De los 304 ganglios analizados, 225 se clasificaron como sanos por la técnica convencional. Esos 225 ganglios negativos, fueron analizados además mediante técnicas de inmunohistoquímica y resultaron afectados en 37 de ellos. Las pacientes cuyos ganglios eran negativos en ambas técnicas, no sufrieron ninguna recidiva; mientras que un tercio de las pacientes con ganglios positivos por inmunohistoquímica, sí mostraron recaídas [189].

Sin embargo, todavía no se considera un parámetro de decisión en el caso de ganglios negativos. En un futuro, con el desarrollo de la técnica de ganglio centinela, probablemente la búsqueda de micrometástasis juegue un papel importante en la predicción pronóstica de los tumores endometriales localizados.

1.11.5. Ploidía

Aproximadamente dos tercios de los carcinomas endometriales están compuestos por células diploides analizadas mediante citometría estática o de flujo. Los tumores diploides suelen estar asociados a tipos histológicos menos agresivos, más diferenciados y menos infiltrantes. Como cabría esperar, los carcinomas diploides tienen una supervivencia mayor. La supervivencia libre de enfermedad en mujeres en estadio I es del 94 % para carcinomas diploides, frente al 64 % de los aneuploides; aunque estos resultados no han sido

reproducibles [190].

En estudios multivariantes más recientes, la ploidía se ha establecido como un factor pronóstico fuerte [191]. Una revisión sistemática publicada en 2014, analizó todas las publicaciones en inglés a partir del año 2000 sobre el papel clínico de la ploidía en el carcinoma de endometrio. Tanto estudio uni como multivariantes, la mayoría retrospectivos, demostraron su relevancia y su posible utilidad para predecir la respuesta a la terapia hormonal y quimioterapia. Todavía no está implantado de manera sistemática en la práctica clínica habitual y son necesarios más estudios de carácter prospectivo [192].

1.11.6. Perfil genético

Además de los factores pronósticos clásicos, se han descubierto diferentes genes y proteínas que pueden funcionar como biomarcadores pronósticos.

- Apoptosis (p53, Bcl-2, PTEN).
- Invasión y metástasis (VEGF, Catepsina-D, β -Catenina, Cadherina-E).
- Proliferación (Ki-67, c-fms, K-ras, c-myc, HER2/neu).

La mutación desactivante del gen **PTEN**, supresor tumoral, es la alteración genética más frecuentemente observada en los tumores endometrioides de bajo grado (cerca del 80 % de los casos) por lo que se asocia a buenas tasas de supervivencia. La detección inmunohistoquímica es altamente dependiente del anticuerpo específico empleado y no es considerada un factor pronóstico en este tipo de tumores [193]. Sin embargo para otros autores más recientes sí que existe evidencia de que dicha mutación aporta mayor agresividad y un pronóstico peor [64]. La presencia de esta mutación en las células cancerosas produce una hiperactivación de la proteína **PI3K**.

El gen **p53** mutado se correlaciona con estadios avanzados, tipos celulares agresivos, y alto grado en numerosos estudios tanto univariantes como multivariantes [194]. Además se asocia casi siempre a aneuploidía y con frecuencia a quimiorresistencia. Se considera un marcador tardío para tumores endometrioides de alto grado y un marcador precoz para los tumores serosos; por lo que supone un indicador de mal pronóstico.

La pérdida de expresión de **p16** se ha relacionado con las mutaciones de K-ras y p53, asociándose a tumores de alto grado y tipo II, y por tanto a una menor supervivencia [195].

Las publicaciones sobre la **Catepsina D** y su papel como factor pronóstico en el cáncer de endometrio, ofrecen resultados contradictorios. Lösch et al, publicaron en 1996 [196] un estudio que incluía 115 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en estadios I-III, y en relación con la expresión de Catepsina D se concluyó que niveles elevados de esta enzima predicen un peor pronóstico. Sin embargo, otro estudio 3 años después, con una muestra mayor concluyó que bajos niveles de Catepsina D citoplásmica se relacionan con una peor evolución del cáncer [197].

La detección de un aumento de β -**Catenina** en el núcleo, por acumulación, se relaciona con mal pronóstico y disminución de la supervivencia. La alteración de Cadherina-E se ha asociado a la pérdida de adhesión celular, mayor capacidad metastásica, desdiferenciación tumoral e invasión más profunda tanto en el endometrio como en otros carcinomas. También la supervivencia se ve afectada, estando ostensiblemente disminuida con una expresión anómala de Cadherina-E.

Existen numerosos protooncogenes clasificados como de mal pronóstico. La desregulación de la proteína **c-myc** se relaciona con mal pronóstico en tumores sólidos y en el caso de tumores indiferenciados suele ir acompañado del her2/neu. El **HER2/neu** por sí solo se asocia a tumores de endometrio seroso papilares con una menor supervivencia y una tasa de recurrencia mayor [48]. Altas concentración de **c-fms** se correlacionan con invasión miometrial y por tanto con estadio tumorales avanzados. El **K-ras**, por su parte, supone también un factor precoz de mal pronóstico independiente de la edad de la paciente [52].

1.11.7. Perfil hormonal

Ya se demostró en la década de los 80 que los **receptores hormonales** eran indicadores pronósticos independientes para el cáncer endometrial; de manera que las pacientes cuyos tumores son positivos para los receptores tienen mayor supervivencia que aquellas que carecen de ellos. Además, los niveles de receptores estrogénicos y de progesterona mantienen una relación inversa con el grado histológico [198].

La ausencia de expresión de **receptores de progesterona** (RP) se ha relacionado con la presencia de metástasis linfáticas y menor supervivencia en algunos artículos. Un estudio donde se analizó estadios clínicos I y II, concluyó que la concentración de receptores de progesterona era el indicador pronóstico de mayor importancia, por sí solo, de la supervivencia. El 93 % de sus pacientes poseían una concentración de receptores de progesterona mayor de 100 y su supervivencia libre de enfermedad fue tres años mayor en comparación con el 36 % restante cuya concentración fue menor de 100 [200].

En un estudio más reciente de 2013, con 182 pacientes en estadios I-II, el 6 % desarrollaron una recidiva en los primeros 62.8 meses. En el análisis univariante, el grado ($p=0.019$), la positividad de p53 ($p=0.010$) y la ausencia de expresión de receptores de progesterona ($p=0.001$) se asociaron con menor supervivencia libre de enfermedad. En el análisis multivariante sólo la ausencia de expresión de receptores de progesterona ($p=0.019$) resultó ser estadísticamente significativa [201].

En un estudio más reciente de 2013, con 182 pacientes en estadios I-II, el 6 % desarrollaron una recidiva en los primeros 62.8 meses. En el análisis univariante, el grado ($p=0.019$), la positividad de p53 ($p=0.010$) y la ausencia de expresión de receptores de progesterona ($p=0.001$) se asociaron con menor supervivencia libre de enfermedad. En el análisis multivariante sólo la ausencia de expresión de receptores de progesterona ($p=0.019$) resultó ser estadísticamente significativa [201].

En otro estudio publicado en 2014, ya mencionado anteriormente [69], un 76 % de los carcinomas endometrioides metastásicos (171 en total) poseían escasos receptores de progesterona, mientras que los carcinomas en estadio precoz con las mismas características representaban el 23 %. Por tanto, concluyeron que una baja concentración de RP incrementaba la proliferación celular tumoral, disminuía la supervivencia y aumentaba el riesgo de desarrollar metástasis.

1.11.8. Supervivencia global y libre de enfermedad

El comportamiento de un tumor está basado en una compleja interacción de diferentes factores, por lo que se han desarrollado modelos que evalúan esos factores y establece un pronóstico más exacto. Ya en 1992 se diseñó un modelo estadístico que integraba grado, profundidad de la lesión, invasión linfovascular y posteriormente la ploidía. Permitió

clasificar a las pacientes en cuatro grupos de riesgo con supervivencias de 96 %, 67 %, 38 %, 10 % respectivamente [202].

En un análisis de 815 pacientes en estadios I y II, multivariante, demostró que la edad, tipo celular, grado, invasión miometrial, invasión vascular, y citología peritoneal fueron factores independientes de riesgo para recurrencia y muerte por el tumor. Con estos datos fue posible asignar un riesgo relativo de muerte a cada paciente con datos recogidos principalmente de la pieza de histerectomía [203].

También en la década de los noventa, Kosary analizó 41120 casos y concluyó que la edad, la raza, el tipo y grado tumoral, el estadio y la afectación ganglionar eran los factores pronósticos más importantes a tener en cuenta en relación a la supervivencia global [204].

Ya en el 2000 Gaducci realizó un seguimiento de 17 meses a más de 100 casos en estadio I, y obtuvo un 83 % de supervivencia global media estimada a los 5 años. Para los grupos clasificados como de bajo riesgo, dicha supervivencia era de 94.2%; y para los de alto riesgo descendía hasta un 76 % con un valor de p de 0.047. Sin embargo, este estudio presenta como limitaciones un sesgo de selección puesto que sólo se analizó el estadio I de la anterior clasificación FIGO y su principal objetivo era demostrar que un seguimiento exhaustivo no mejoraba la supervivencia [159].

En el estudio oncológico retrospectivo multicéntrico europeo EURO CARE-4 de 2002 [187], el cáncer de endometrio fue incluido dada su alta incidencia. Los datos estiman un 78 % de supervivencia global media a los 5 años, en territorio europeo; siendo ligeramente más alta en los países europeos situados más al norte. En comparación con los resultados estadounidenses, son estadísticamente superponibles al no encontrarse diferencias significativas. Según esta publicación los factores pronósticos más importantes son: estadio, grado, invasión miometrial, invasión linfovascular y tipo histológico. Además corroboraron el mejor valor pronóstico de la clasificación FIGO 2009 comparada con la anterior del año 1988.

En el 2003, Steiner analizó la supervivencia global de 181 pacientes en un primer análisis univariante, los factores pronósticos más importantes fueron: estadio, grado, invasión miometrial, los RP, edad, diabetes mellitus, linfovascular y tipo. Posteriormente en el estudio multivariante de la supervivencia global, sólo el estadio, la invasión miometrial, los RP, el tipo y el grado histológicos fueron los únicos que resultaron estadísticamente significativos. Para la supervivencia libre de enfermedad, el estudio multivariante determinó que el

estadio, grado histológico y la presencia de RP eran los únicos factores estadísticamente significativos [205].

En 2004, Li publicó un artículo con 256 pacientes seguidas, con una supervivencia global para cáncer de endometrio de 84.3% y una supervivencia libre de enfermedad de 83.3%. Los factores que influyeron tanto en la supervivencia global como en la libre de enfermedad, según el análisis univariante, fueron: estadio, citología peritoneal, infiltración linfovascular, invasión miometrial y cervical, grado y tipo histológico, afectación ganglionar. En el estudio multivariante sólo resultaron significativos el estadio, grado, infiltración miometrial y cervical, para ambas supervivencias. La profundidad de la infiltración miometrial fue el predictor más potente de diseminación hematológica [206].

Creasman en el informe anual publicado en 2006, con una amplia y heterogénea población de 8110 pacientes con todos los subtipos histológicos, observaron una supervivencia global del 93,8% el primer año que descendía de manera progresiva anualmente hasta llegar al 80% en el quinto año. Comprobaron cómo disminuía significativamente la supervivencia de las pacientes al incrementar el estadio tumoral con un Hazard Ratio de 16.1 (IC 95% 12,2 – 21,3), de manera que a los 5 años de seguimiento sobrevivieron el 85% de las pacientes con tumores en estadio I, el 75% en estadio II, el 45% en estadio III y tan sólo el 25% en los de estadio IV [207].

En 2009, la serie de 285 pacientes, publicada por Watari, obtuvo supervivencias de más del 97% en estadio I y del 85% en estadio III. Sin embargo, esas tasas de supervivencia no pueden compararse con otros estudios, ya que el tratamiento que recibieron esas pacientes consistía en cirugía radical con quimioterapia posterior con cisplatino. Para el equipo de Watari, los factores determinantes de la recidiva fueron: grado nuclear, infiltración miometrial, invasión linfovascular, invasión vascular y la afectación ganglionar [165].

Ueda en 2010 analizó el periodo libre de enfermedad en 536 mujeres en Osaka, y demostraron un pronóstico significativamente peor en los casos con recidivas tempranas, en el primer año, que en los casos de recurrencia tardía; independientemente del tipo de terapia adyuvante [208]. En un estudio posterior, demostró que la sintomatología de la paciente que recidiva influye en la supervivencia. Así, las recidivas asintomáticas tuvieron mejor pronóstico que las sintomáticas. Por tanto, Ueda recomendaba en base a estos datos, un seguimiento exhaustivo para detectar precozmente las recidivas y así mejorar su pronóstico [209].

Ese mismo año, se publicó otro artículo similar para evaluar el poder predictivo de las pruebas de seguimiento, con un tamaño muestral menor, tan solo 51 pacientes. Al contrario que el estudio anterior, Otsuka concluyó que las recidivas sintomáticas se asociaban a una supervivencia 15 meses menor que las asintomáticas, aunque estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. En el análisis multivariante la localización de la recidiva y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fueron factores independientes [163].

En el 2012, se publicó en Suecia un estudio retrospectivo con 4500 cánceres de endometrio en todos los estadios FIGO para valorar los diferentes factores pronósticos. Los factores implicados en la supervivencia global fueron siete: estadio, grado histológico, grado nuclear, la invasión miometrial, tipo histológico, edad y la ploidía. El estadio tumoral fue el factor más relevante, seguido por el grado tumoral y la edad. La supervivencia global fue del 61 % y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 73 %. Tras una recidiva vaginal aislada sobrevivieron el 44 %, tras una recidiva pélvica el 20 % y después de una recidiva a distancia tan sólo el 6 %. Concluyeron que el valor pronóstico que aporta la invasión miometrial valorada anatomopatológicamente, puede ser reemplazado por otros factores sin perder información pronóstica. Propusieron como factores alternativos el tipo histológico, el grado y la ploidía; y con ellos poder realizar una clasificación preoperatoria del pronóstico.

Cancer-specific survival rate			
Age (>60 years)	1.925	1.509–2.456	<0.00001
FIGO stage (III-IV versus I-II)	4.205	3.542–4.993	<0.00001
Histology*	1.717	1.410–2.090	<0.00001
FIGO grade (3 versus 1-2)	2.524	2.099–3.035	<0.00001
Nuclear grade (3 versus 1-2)	1.635	1.279–2.090	<0.0001
DNA ploidy**	1.591	1.267–1.999	<0.0001
Myometrial infiltration***	1.292	1.069–1.561	0.008
P53 expression****	1.089	0.747–1.587	0.657

*Nonendometrioid versus endometrioid. **Nondiploid versus diploid.
 >50% versus <50%. *Positive (>30% staining) versus negative (<30% staining).

Figura 1.20: Análisis multivariante de factores pronósticos de supervivencia global [210].

De los 8 factores estudiados, sólo 3 demostraron ser factores pronósticos de recidiva independientes en el estudio multivariante, como se muestra en la Figura 1.20. El grado, la invasión miometrial y la ploidía, por este orden, resultaron ser los predictores más importantes de recurrencia [210].

Factor	Odds ratio	95% CI	P value
Overall tumor recurrences			
Age (>60 years)	1.300	0.619–2.729	0.489
Histology*	1.092	0.556–2.147	0.798
FIGO grade (3 versus 1-2)	3.726	1.957–7.095	0.00006
Nuclear grade (3 versus 1-2)	1.713	0.878–3.341	0.114
DNA ploidy**	1.669	1.071–2.602	0.024
Myometrial infiltration***	2.077	1.392–3.098	0.0003
Distant tumor recurrences			
Age (>60 years)	0.844	0.377–1.889	0.680
Histology*	1.155	0.572–2.330	0.689
FIGO grade (3 versus 1-2)	4.750	2.319–9.729	0.00002
Nuclear grade (3 versus 1-2)	1.686	0.809–3.515	0.163
DNA ploidy**	1.805	1.101–2.957	0.019
Myometrial infiltration***	2.853	1.784–4.565	0.00001

*Nonendometrioid versus endometrioid. **Nondiploid versus diploid.
***>50% versus <50%.

Figura 1.21: Análisis multivariante de factores predictores de recidiva [210].

Aplicando los resultados obtenidos en relación a los factores pronósticos, propusieron una clasificación para las pacientes en estadio I. Todos los grupos presentaban ganglios negativos y citología peritoneal negativa. Las pacientes clasificadas como alto riesgo se caracterizaban por tumores tipo 2 y con al menos dos de los factores de riesgo siguientes: grado histológico 3, invasión miometrial $\geq 50\%$ y/o DNA aneuploide. Si presentaban tumores endometrioides y sólo uno de los factores de riesgo numerados anteriormente, pertenecían al grupo de riesgo intermedio. Si por el contrario carecían de alguno de dichos factores de riesgo, se clasificaban como de bajo riesgo.

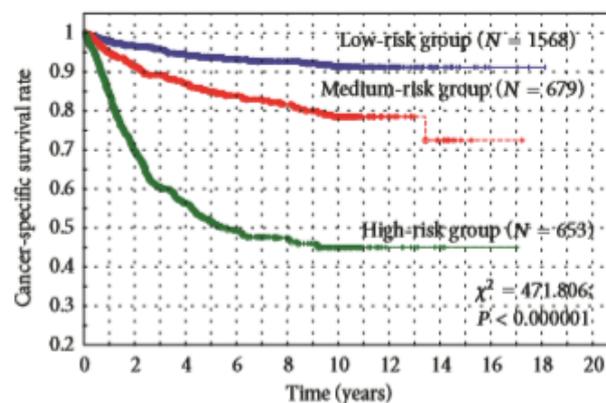


Figura 1.22: Curva de supervivencia según grupos de riesgo [210].

La distribución de las pacientes del estudio en estadio I en los grupos de riesgo resultó: 57 % para bajo riesgo, 25 % de riesgo intermedio y 17 % alto riesgo. El análisis de supervivencia mostró diferencias significativas entre las supervivencias de los tres grupos, como

se muestra en la gráfica anterior. Para la valoración preoperatoria idearon una clasificación en dos grupos, valorando únicamente tipo histológico, grado histológico y ploidía. La diferencia en la tasa de supervivencia entre ambos grupos fue del 20 % (75 % vs. 95 % con $p < 0.000001$), reflejada en las curvas de la Figura 1.23.

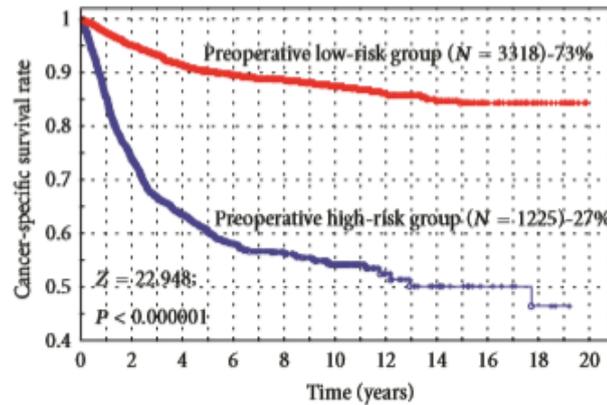


Figura 1.23: Curva de supervivencia según clasificación preoperatoria de riesgo [210].

Otro estudio que también analizó la valoración preoperatoria del riesgo, incluía 130 pacientes y se publicó un año antes. Diferenciaron 2 grupos según el tipo y grado histológicos, la invasión miometrial y/o cervical y diseminación peritoneal. Compararon las clasificaciones preoperatoria y postquirúrgica y fueron coincidentes en el 96 % con una sensibilidad del 98 % y especificidad del 94 %. La supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la clasificación preoperatoria fue de 89 % para el grupo de bajo riesgo y de 71 % para las paciente de riesgo intermedio-alto con un valor de p de 0.028. Según la clasificación definitiva a posteriori, la supervivencia libre de enfermedad fue de 91 % y 70 % respectivamente con un p -valor de 0.009 [211].

2. Objetivos

1. Realizar un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de la población de la provincia de Salamanca.
2. Caracterizar los perfiles tumorales de la muestra a estudio respecto al tipo histológico, grado histológico y rasgos moleculares.
3. Estudiar la asociación de sus características clínicas con las moleculares.
4. Analizar los procedimientos de diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio en nuestro medio en busca de posibles mejoras asistenciales.
5. Estudiar la supervivencia global y libre de enfermedad en nuestra serie de pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio.
6. Establecer los factores pronósticos que pueden predecir el comportamiento tumoral de nuestra población objetivo.
7. Comparar los resultados obtenidos de cada objetivo con lo publicado en la bibliografía reciente.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

El tipo de estudio realizado es un estudio observacional de cohortes y retrospectivo. El periodo de inclusión comprende desde enero de 2007 a diciembre de 2012 y el periodo de seguimiento se prolongó hasta septiembre de 2014.

Como **población a estudio**, se seleccionaron todos los cánceres de endometrio diagnosticados desde 2007 a 2012, ambos inclusive, registrados por el servicio de Documentación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, un total de 265 pacientes.

El Hospital Clínico Universitario de Salamanca, en el que está integrado el Servicio de Obstetricia y Ginecología, da asistencia al área de salud de toda la provincia de Salamanca. La atención especializada ginecológica no se limita a la atención hospitalaria, sino que también abarca las consultas externas en núcleos poblaciones como son Ciudad Rodrigo y Béjar.

Del total de las 265 pacientes, se excluyeron aquellas pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión, aquellas a las que no se pudo realizar seguimiento, aquellas a las que no fuera posible el acceso a su historia clínica por diversos motivos y aquellas a las que no se realizó ningún tratamiento con fines ni curativo ni paliativo. La muestra final comprende 212 pacientes con cáncer de endometrio de la provincia de Salamanca.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de endometrio, mediante biopsia o pieza quirúrgica.
- Pacientes que llevaron a cabo su estudio y seguimiento clínico en nuestro centro.
- Pacientes subsidiarias de tratamiento quirúrgico y/o adyuvante con fines curativos o paliativos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con estudio o diagnóstico en otros centros.
- Pacientes no subsidiarias de ningún tipo de tratamiento.
- Pacientes cuya historia clínica no era accesible.

En un segundo tiempo, en colaboración con un estudio de biología molecular en cáncer de endometrio del IBSAL; se seleccionaron de la muestra descrita, un subgrupo de 64 pacientes comunes a ambos estudios. De esta manera se obtuvo información de múltiples mutaciones relacionadas con la evolución de los cánceres de endometrio de nuestra muestra, que se exponen más adelante.

Para la **recogida de datos**, se revisaron las 212 historias clínicas custodiadas por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica, y toda la información se almacenó en una base de datos del programa informático Microsoft Office Excel 2007 diseñada específicamente.

Variables:

- Número de historia clínica: numérica.
- Año de diagnóstico: numérica.
- Lugar de residencia: Salamanca capital (urbano), zona rural, y núcleos poblaciones (Béjar y Ciudad Rodrigo).

-
- Edad: años.
 - Obesidad: sí/no.
 - IMC.
 - Hipertensión: sí/no.
 - Diabetes mellitus: sí/no.
 - Nuliparidad: sí/no.
 - Paridad: n^o de partos.
 - Menopausia: sí/no.
 - Edad de menopausia: años.
 - Toma de tamoxifeno: sí/no.
 - Antecedentes de otros cánceres.
 - Metrorragia: sí/no.
 - Duración de la metrorragia: días.
 - Patología uterina previa:
 1. Pólipo endometrial
 2. Pólipo cervical
 3. Mioma submucoso
 4. Hiperplasia compleja
 5. Hemorragia Uterina Disfuncional

6. NO

- Primera consulta en centro de salud: sí/no.
- Primera consulta en urgencias: sí/no.
- Grosor endometrial por ecografía: milímetros.
- Método diagnóstico:
 1. Aspirado
 2. Histeroscopia diagnóstica
 3. Histeroscopia quirúrgica
 4. Legrado
 5. Hallazgo casual
- Tiempo diagnóstico: días transcurridos desde la primera vez que consulta hasta la obtención de un diagnóstico anatomopatológico certero.
- Resultado de la primera biopsia: grado 1, grado 2, grado 3, adenocarcinoma inespecífico.
- Resultado definitivo de anatomía patológica: endometrioides, seroso-papilar, mulleriano mixto, células claras, sarcoma alto grado, mucinoso, escamoso, adenoacantoma, sin tumor.
- Tipo tumoral: tipo I, tipo II.
- Grado histológico: 1, 2 y 3.
- Estadíaaje:
 1. T1a

-
2. T1b
 3. II
 4. III
 5. IV
 6. Estadiaje incompleto
- Tratamiento quirúrgico:
 1. Histerectomía + doble anexectomía (HT+DA)
 2. Linfadenectomía pélvica
 3. Linfadenectomía paraaórtica.
 4. HT + DA + omentectomía
 5. Incompleta
 - Tiempo en Lista de Espera Quirúrgica: días.
 - Cirugía:
 1. Óptima
 2. Subóptima
 3. Dudosa
 - Tratamiento adyuvante
 1. Braquiterapia
 2. Radioterapia

3. Braqui + radioterapia

4. Quimioterapia

5. Radio + quimioterapia

■ Recidiva:

1. Vaginal

2. Muñón cervical

3. Vulvar

4. Linfática

5. Intraabdominal

6. Extraperitoneal

■ Tratamiento de recidiva:

1. Braquiterapia

2. Braqui + radioterapia

3. Cirugía

4. Quimioterapia

5. Quimio + radioterapia

6. Cirugía + quimioterapia

■ Supervivencia libre de enfermedad: meses.

■ Mortalidad: sí/no.

- Supervivencia global.
- RE: -, +, ++, +++.
- RP: -, +, ++, +++.
- p53: -/+.
- MLH-1: -/+.
- MSH-2: -/+.
- MSH-6: -/+.
- Mutación p53: -/+.
- Mutación E-cadherina: -/+.
- Mutación β -catenina: -/+.
- Mutación p16: -/+.
- Mutación PI3K: -/+.

3.2. Manejo de las pacientes

Una mujer, que consulte por metrorragia perimenopaúsica en su centro de salud de referencia por protocolo deberá ser derivada a la consulta de ginecología del Hospital Clínico, de Ciudad Rodrigo o de Béjar. En numerosas ocasiones estas pacientes son derivadas al servicio de urgencias por diversas causas que se analizarán posteriormente.

Una vez en nuestra **consulta**, se procederá a la elaboración de la historia clínica, la realización de una exploración física y una ecografía ginecológica. Para la obtención de tejido endometrial para biopsia, en los casos en los que sea posible, se lleva a cabo un aspirado endometrial. Posteriormente, la paciente es derivada a histeroscopia diagnóstica

para el estudio de la cavidad uterina y la toma guiada de biopsias. Si mediante dicha técnica el material resulta insuficiente o la prueba resulta insatisfactoria, el siguiente escalón es la histeroscopia quirúrgica. En algunos casos en los que la metrorragia es muy abundante o compromete el estado hemodinámico de la paciente, es necesario realizar un legrado urgente; aunque esto ocurre en escasas ocasiones.

Una vez conseguido el **diagnóstico** anatomopatológico, en nuestro hospital se solicita una Resonancia Magnética (RM) como prueba de extensión, para valorar la infiltración de la pared uterina y la afectación del resto de la pelvis. También es en ese momento cuando se incluye en la lista de espera quirúrgica (LEQ) y se solicita una valoración preanestésica.

Con todos los datos de la paciente, se comenta el caso clínico en el comité oncológico interdisciplinar que se realiza de manera semanal, para planificar el abordaje quirúrgico y los posibles futuros tratamientos complementarios.

La vía de abordaje que se realizó en nuestro servicio más frecuentemente fue la vía laparotómica, hasta el año 2011 cuando comenzaron a realizarse las histerectomías y linfadenectomías por vía laparoscópica.

El **procedimiento quirúrgico** se lleva a cabo de manera ordenada y sistemática, cumpliendo el protocolo de la oncoguía de la SEGO, explicado anteriormente en la introducción.

En los casos en los que el nivel de infiltración miometrial es dudosa, se realiza un estudio intraoperatorio de la pieza, y en función del resultado se continúa con la linfadenectomía o no. En casos concretos donde el resultado anatomopatológico de la pieza es indicativa de linfadenectomía, ésta se realiza en un segundo tiempo si es preciso.

Una vez transcurrido el postoperatorio con éxito, la paciente es citada al alta en la consulta de ginecología oncológica para una **revisión** a los 20-30 días de la intervención. Es en esta consulta a la vista de los resultados de la anatomía patológica, cuando se decide enviar a la consulta de radioterapia y/o de oncología médica según lo acordado en el comité multidisciplinar. Los controles posteriores se realizan cada 6 meses según lo recomendado en la oncoguía de la SEGO, explicada en el apartado de introducción.

Tratamiento adyuvante

Tanto el servicio de Radioterapia como en el de Oncología médica, poseen protocolos propios elaborados en base a los protocolos de sus sociedades nacionales, resumidos en los cuadros siguientes.

Estadio FIGO 2009	Estadio FIGO 2008	Grado	Factores de riesgo		
			Sin factores	Con factores de riesgo	Cirugía limitada (sin muestreo ganglionar)
I A	Sin infiltración miometrial I A 1988	G1-2	Observación	Observación	Observación
		G3	Observación o braquiterapia	Observación o braquiterapia	Braquiterapia
	Con infiltración miometrial I B 1988	G1-2	Observación	Observación o braquiterapia	Observación o braquiterapia
		G3	Braquiterapia	Braquiterapia ± RT pélvica	RT pélvica + braquiterapia
I B	I C 1988	G1-2	Braquiterapia	Braquiterapia ± RT pélvica	Braquiterapia ± RT pélvica
		G3	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia
II	II B	G1-2	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia
		G3	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia

Tabla 3.1: Tratamiento adyuvante en carcinoma de endometrio estadios I y II.

III A	Solo con citología peritoneal	IA G1-2	Observación o braquiterapia
		IA G3 IB G1-2	RT pélvica + braquiterapia
		IB G3 II	RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia
	Afectación anexial o serosa		RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia
Afectación de más de una localización		RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia	
III B	Afectación vaginal		RT pélvica + braquiterapia ± Quimioterapia
III C1	Ganglios pélvicos		RT pélvica ± paraaórtica + braquiterapia ± Quimioterapia
III C2	Ganglios paraaórticos		RT pélvica ± paraaórtica + braquiterapia ± Quimioterapia
IV A	Invasión vejiga o recto		Citorreducción quirúrgica mayor posible + Quimioterapia ± RT pélvica
IV B	Metástasis intraabdominales Ganglios inguinales		Citorreducción quirúrgica mayor posible + Quimioterapia ± RT pélvica / inguinal

Tabla 3.2: Tratamiento adyuvante en carcinoma de endometrio estadios III y IV.

3.3. Estudio molecular de tejido tumoral

3.3.1. Análisis inmunohistoquímico

El análisis de la expresión de receptores hormonales, gen p53 y MMR mediante inmunohistoquímica se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Esta técnica permite observar la presencia o ausencia de las proteínas mediante la tinción del tejido tumoral con anticuerpos específicos para cada proteína con una sensibilidad del 95 %.

Se realizó a partir de finas láminas de tejido de tumor parafinado que se desparafinaron durante 24 horas y se rehidrataron con buffer pH 7.4. A continuación se lleva a cabo la recuperación antigénica con otro buffer a una temperatura de 100°C para romper las membranas celulares. Se bloquea con peroxidasa endógena con H₂O₂ al 3 %.

El siguiente paso es añadir el **anticuerpo primario** durante 50 minutos de incubación con las diluciones específicas para cada tipo de anticuerpo como se muestra en la tabla.

Anticuerpo	Dilución
RE y RP	1/50
p53	1/1000
Anti-hMLH1	1/25
Anti-hMSH2	Prediluido
Anti-hMSH6	Prediluido

Posteriormente se añade el **anticuerpo postprimario** o secundario y la peroxidasa sintética. Una vez conseguida la cadena, se incorpora diaminobenzidina para el revelado en los equipos Bond III Leica. Finalmente se preparan con hematoxilina para su visualización al microscopio y poder localizar así los complejos inmunes.

Este tipo de análisis se comenzó a llevar a cabo a partir del año 2009 en las muestras parafinadas procedentes de pacientes con carcinoma de endometrio esporádico, y no de forma rutinaria en el protocolo habitual. Por ello, de los 212 casos estudiados en nuestro trabajo, sólo se cuenta con dicha información en 50 pacientes.

3.3.2. Estudio mutacional de genes asociados al carcinoma de endometrio esporádico

Para el estudio de las mutaciones los genes asociados al carcinoma de endometrio esporádico, contamos con la colaboración del Centro de Investigación del Cáncer. La Unidad de Medicina Molecular del departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico nos facilitó los datos de su estudio llamado “Caracterización de nuevos perfiles moleculares en carcinoma de endometrio esporádico” realizado en 2013.

Se han estudiado 65 muestras de carcinoma de endometrio procedentes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, obtenidas por extirpación quirúrgica. Todas las muestras fueron obtenidas previo consentimiento informado de las pacientes siguiendo las normas legales para Estudios Clínicos en España y las del Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Fueron conservadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento en la Unidad de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina.

Genes estudiados

Gen	Exones codificantes	Exones analizados
TP53	1-10	4-10
PI3K	1-20	7, 9 y 20
CDKN2A (p16)	1-2	1-2
CDH1 (E-cadherina)	1-16	1-16
CTNNB1 (β -catenina)	2-16	3

En algunos genes no fueron estudiados todos los exones ya que se focalizó el análisis de aquellas regiones exónicas e intrónicas en las que se habían descrito previamente la mayoría de las mutaciones patogénicas.

En el gen TP53, los exones estudiados fueron los comprendidos entre el 4 y el 10, ambos inclusive y en el gen PIK3CA se analizaron los exones 7, 9 y 20 ya que es donde se han descrito la mayoría de las mutaciones. CDH1 fue analizado en su totalidad. En el gen CTNNB1 se estudió el exón 3 ya que es el encargado de codificar el dominio regulador de la proteína β -catenina.

a) **Procesamiento de las muestras**

Para la extracción de DNA de tejido tumoral se realizó un proceso de **homogeneización** inicial con 100 mg de tejido y un Politrón[®] en 425 ml de tampón Fornace (0.25 M Sacarosa, 50 mM Tris-HCl (pH=7.5), 25 mM KCl, 5 mM MgCl₂). Tras esto, se añadió EDTA, que posibilita la inactivación de las nucleasas; SDS para romper las membranas celulares; y proteinasa K para degradar las proteínas. La mezcla se incubó a 55°C durante 8-16 horas. Tras la **incubación**, se procedió a la extracción y **purificación** de DNA tratándolo con una mezcla de fenol tamponado a pH 8 y CIAA. Se sometió a centrifugación. Se separaron de nuevo las dos fases, una con el DNA y otra con los detritos celulares. Tras esto, se precipitó el DNA con etanol absoluto, se lavó y finalmente se resuspendió 200 μ l en ddH₂O estéril.

Posteriormente se realizó **amplificación mediante PCR** de las regiones exónicas e intrónicas adyacentes mediante el sistema comercial PCR Master Mix (Promega, Madison, WI, U.S.A.). Se llevaron a cabo en un volumen de 25 μ l: 12.5 μ l de Mater Mix (22 mM tris-HCl (pH 8.4), 55 mM KCl, 1.65 mM MgCl₂, 220 μ M dNTPs, 22 U Taq DNA polimerasa), 9.5 μ l de agua libre de nucleasas; 1 μ l de cada uno de los dos oligonucleótidos flanqueantes (sentido=forward y anti-sentido=reverse) y 1 μ l de DNA obtenido por el método anteriormente descrito (concentración 0.1-0.2 $\frac{\mu$ l/ml). Las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador de Life Technologies-invitrogen (California, U.S.A.).

Para asegurar la ausencia de contaminación y la especificidad de la amplificación, para cada mezcla se preparó siempre como control negativo una reacción paralela que contenía todos los reactivos menos el DNA a amplificar.

Las condiciones de la PCR con respecto a la temperatura y tiempo de anillamiento, el tiempo de extensión y el número de ciclos, dependen básicamente de las características de los oligonucleótidos y del tamaño de fragmento a amplificar.

Los fragmentos amplificados mediante PCR fueron separados por su tamaño mediante **electroforesis en gel horizontal de agarosa** al 2% (Gel Company Inc, San Francisco, U.S.A.) preparado con tampón TBE (Tris 0.044 M, ácido bórico 0.044 M, EDTA 1.0 mM, pH=8.3). La electroforesis se llevó a cabo con una diferencia de potencial constante de 120 voltios durante 30 minutos.

Para monitorizar la migración del DNA en el gel, utilizamos dos colorantes que se incluyeron en el tampón de carga: el xileno cianol, que migra aproximadamente con los fragmentos de 5 kb en un gel de agarosa al 0.8 %, y el azul de bromofenol, que migra aproximadamente con los fragmentos de 0.5 kb.

Los fragmentos amplificados se visualizaron en el gel de agarosa utilizando SYBR[®] Safe DNA Gel Stain (1:10000, Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.), que actúa intercalándose entre las bases nitrogenadas del DNA emitiendo fluorescencia al ser expuesto a la luz UV (254 nm). Los resultados obtenidos fueron almacenados mediante un sistema de fotografía digital (Kodak DC40) acoplado a un programa informático de tratamiento de imágenes (Kodak Digital Science 1D).

Mediante un **análisis por CSGE-Heterodúplex** se realizó un descarte previo de aquellos exones que no presentaban alteraciones lo que simplifica el proceso y abarata los costes asumiendo un 5 % de error en la técnica.

Las muestras amplificadas por PCR fueron desnaturalizadas a 95°C durante 5 minutos, y enfriadas 1°C por minuto hasta 32°C para su nueva renaturalización. Con este proceso se busca hibridar hebras de DNA procedentes de ambos alelos (heterodúplex) en los que uno pudiera tener alguna alteración y producir una distorsión en la doble hélice que diera un patrón anormal en la migración electroforética. La preparación de las muestras para la electroforesis fue de 3 a 8 μ l de los productos de PCR mezclado con 2 μ l de tampón de carga Triple Dye Loading Buffer (National Diagnostics, Hesse, Reino Unido).

Se emplearon geles de MDE, polímero de acrilamida modificado derivado del vinilo para realizar la electroforesis vertical de los productos de PCR amplificados, y se analizaron los patrones de migración anormal que pudieran indicar la presencia de mutaciones. Finalmente cada gel fue teñido con el kit comercial DNA Silver Staining Kit de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Los fragmentos resultantes fueron visualizados y analizados en un transiluminador. La detección de un patrón de migración anormal conllevó la purificación del producto de PCR correspondiente y secuenciación automática directa para visualizar la secuencia nucleotídica exacta.

La purificación de fragmentos de DNA procedentes de la amplificación fue realizada mediante PureLink[®] PCR Purification Kit (Life Technologies-Invitrogen, Califor-

nia, U.S.A.) según las recomendaciones del fabricante. Tras la purificación se procedió a una nueva electroforesis en gel de agarosa para comprobar tanto la eficacia de la purificación como la cantidad purificada.

Las reacciones para la **secuenciación automática** se llevaron a cabo preparando 40-60 ng del DNA amplificado con 3 pmol de oligonucleótido correspondiente, todo ello en un volumen final de 8 μ l de reacción. Acto seguido se enviaron al secuenciador automático ABI PRISM 3100 Genetic Analyser (Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.) localizado en el Servicio Central de Secuenciación de la Universidad de Salamanca donde se realizó la reacción de secuenciación con el kit BigDye Terminator[®] v.3.1 (Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.).

b) Interpretación de los resultados

El análisis de las secuencias obtenidas se realizó utilizando diferentes programas informáticos. La lectura y tratamiento de las secuencias automáticas se llevó a cabo con ayuda del programa Chromas Lite. La homología con las secuencias depositadas en las bases de datos EMBL y GenBank, se realizó con los programas FASTA o BLAST de los servidores www2.ebi.ac.uk/fasta3 y www.genome.ad.jp/SIT/SIT.html respectivamente. El diseño de oligonucleótidos específicos para PCR o secuenciación se llevó a cabo con el programa Oligo 4.05 primer Analysis Software (National Biosciences, Inc.).

Una vez detectadas las secuencias patogénicas, se correlacionaron con las alteraciones de la estructura y/o función de la proteína para la que codifican. Para poder facilitar el estudio de la posible implicación clínica de estas mutaciones, se codificaron con un sistema binario, clasificando a cada paciente como positiva o negativa para cada gen y proteína alterados.

3.4. Análisis estadístico

El programa informático para el procesamiento de los datos fue el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0. Trabajamos con variables cualitativas (grado histológico, estadio, etc.) y cuantitativas continuas (edad, grosor endometrial, etc.); estas

últimas en algunos casos se agruparon en intervalos para facilitar su manejo. Para todos los análisis de inferencia estadística se consideró como significativo un p-valor menor o igual a 0.05.

3.4.1. Análisis descriptivo y epidemiológico

Los parámetros relacionados con las características clínicas y moleculares de las pacientes se estudiaron de manera que para las variables cuantitativas se calculó la media, mediana y desviación típica y para las variables cualitativas, la frecuencia y porcentaje, para analizar la distribución de ambos tipos de variables en toda la muestra de 212 pacientes.

Se calculó también la incidencia del cáncer de endometrio según los datos facilitados por el servicio de documentación clínica, para cada año estudiado; y la distribución en las distintas áreas geográficas de la provincia según la organización asistencial ginecológica.

Características de las pacientes

Los factores de riesgo de los que se disponía en las historias clínicas y su distribución en la muestra. Se incluyeron las variables:

- La **edad** de las pacientes se agrupó en intervalos de 5 años, para reducir la dispersión de la muestra. Además de analizar su distribución, se estudió su asociación con el lugar de residencia de las pacientes, mediante Chi cuadrado.
- La **HTA** y los factores metabólicos de **Diabetes Mellitus** y **Obesidad** que padecían los 212 casos, su asociación entre ellos y su distribución geográfica.
- Respecto a la **paridad**, se individualizó un grupo de nuligestas y otro de grandes múltiparas.
- En relación a la **menopausia** como factor de riesgo, no solo se distinguió entre mujeres menopáusicas y aquellas con ciclos, sino que también se estableció como variable la edad a la que acontecía dicho cese de los periodos. La **edad de la menopausia** también se agrupó en intervalos de 5 años.

- La toma de **tamoxifeno** en pacientes con cáncer de mama.
- La historia de antecedentes personales de **otras neoplasias** o su aparición a posteriori durante el periodo estudiado.

Diagnóstico

- Para valorar los **síntomas** con los que debutan los cánceres de endometrio, se seleccionaron los motivos de consulta más frecuentes. Puesto que la metrorragia es el síntoma más habitual y característico, se contabilizó también la duración de ese sangrado, para conocer la demora de las pacientes a la hora de consultar.
- También se ha tenido en cuenta las **lesiones previas** a nivel uterino, que pudieran enmascarar el diagnóstico.
- El **grosor endometrial** medido ecográficamente se analizó como variable cuantitativa continua.
- El estudio del **método diagnóstico** incluye el aspirado, la histeroscopia diagnóstica y quirúrgica, el legrado y el hallazgo casual; y se analizó si la localización de la consulta condicionaba el método utilizado, según accesibilidad. Ambas variables podían condicionar a su vez el **tiempo** que se emplea hasta alcanzar el diagnóstico.
- A nivel de gestión, se consideró relevante recoger la información del lugar donde la paciente realiza la primera consulta, en su **centro de salud** o acudiendo a **urgencias**; y saber si tenía algún impacto en el tiempo diagnóstico.

Características tumorales

- El **tipo histológico** se clasificó inicialmente en cada tipo anatomopatológico, y a su vez se agrupó en los 2 grandes grupos según fueran endometrioides o no endometrioides.
- Se estudió el nivel de concordancia existente entre la primera biopsia y el estudio

definitivo de la pieza quirúrgica, mediante un **análisis de concordancia** con el índice Kappa.

- En relación al **estadio** tumoral, se individualizó un subgrupo de pacientes con estadiaje incompleto; y el estadio I se dividió a su vez en dos subgrupos T1a y T1b.
- El **perfil hormonal**, la expresión de **p53** y **MMR** se estudió su distribución en la muestra.
- El **perfil genético** de los tumores se analizó mediante estadística descriptiva de todas las características clínicas relevantes de cada mutación.

Tratamiento y recidiva

- Para el **tiempo en LEQ** se describió su distribución en las distintas zonas de la provincia y si las diferencias existentes resultaban significativas.
- Respecto a la **técnica quirúrgica** empleada, se estudió el procedimiento realizado mediante la frecuencia de cada tipo de intervención, y también la vía de abordaje empleado. A su vez describimos el carácter e indicación de cada grupo quirúrgico.
- El **tratamiento adyuvante** se dividió en diversos grupos para abarcar tratamientos con una o múltiples terapias, y se estudió su distribución en la muestra.
- Se realizó lo mismo para la localización de las **recidivas** y su tratamiento.

3.4.2. Análisis del tipo y grado histológico tumoral

Para valorar la asociación entre determinadas variables y el grado y tipo tumorales se seleccionó el grupo de 190 pacientes que poseían todo los datos de las variables implicadas. Se realizó un análisis univariante en un primer paso, mediante el test Chi cuadrado. Se consideró como variable dependiente el grado y el tipo tumorales, y las variables independientes fueron todas aquellas características relacionadas o no con cada tipo y/o grado. De esta forma estudiamos la posible asociación entre cada tipo y/o grado histológicos y

las características de cada paciente.

- Edad
- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- HTA
- Grosor endometrial
- Estadio tumoral

3.4.3. Análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad

El análisis se realizó sobre 187 pacientes de la muestra que poseían todos los datos de estudio y seguimiento posterior, mediante un estudio univariante. La estimación de la función de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier, calculando la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para cada una de las características de la enfermedad.

- Factores de riesgo: edad, HTA, DM, obesidad, menopausia, tamoxifeno.
- Diagnóstico: grosor endometrial, tiempo diagnóstico, urgencias, lugar.
- Características tumorales: tipo tumoral, grado histológico, estadio.
- Tratamiento: técnica quirúrgica, tratamiento adyuvante.

El p-valor < 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Se cuantificó el efecto de los distintos factores mediante el cálculo del Hazard Ratio para todas las variables con sus intervalos de confianza al 95 %.

En un segundo tiempo, para el análisis de aquellos factores que potencialmente podrían

modificar la supervivencia se empleó la regresión de Cox y se realizó un análisis multivariante mediante pasos hacia delante. De esta forma se compararon las características que resultaron ser estadísticamente significativas en el estudio univariante para ponderar cuáles de ellas podrían tener más peso o más influencia en la supervivencia o a la hora de predecir la aparición de recidiva.

3.5. Limitaciones del estudio

La principal limitación al estudio, viene determinada por su carácter retrospectivo, que conlleva un **sesgo de información**. La información de la que disponemos está recogida en la historia clínica de cada una de las pacientes, y por tanto está supeditada al profesional sanitario que elabora dicha historia. Debido a las características de nuestras historias ginecológicas, la recopilación de información relacionada especialmente con factores de riesgo o antecedentes familiares de la paciente ha sido muy escasa por lo que ha resultado un hándicap para la investigación. Para solventar dicho sesgo, se ajustaron los tamaños muestrales según el análisis y las variables implicadas.

Puesto que se trata de un estudio clínico, datos como el grosor endometrial, la valoración anatomopatológica o la técnica quirúrgica son operador dependiente y por tanto existirá un **sesgo de medición**.

Al realizar un estudio observacional, existirán sesgos de confusión frecuentemente. Existe **sesgo de confusión** cuando observamos por ejemplo una asociación no causal entre el factor de riesgo y la enfermedad o cuando no observamos una asociación real entre el factor de riesgo y la enfermedad por la acción de una tercera variable que no es controlada. Este tipo de sesgo se presentó en las variables tiempo diagnóstico y primera consulta en urgencias, que actuaron como factores de confusión en el estudio de supervivencia.

En relación a los datos de biología molecular, la limitación con la que nos encontramos fue la escasa muestra de los cánceres diagnosticados en el hospital clínico entre los años 2007 y 2012 que habían sido analizados genéticamente y de los que pudimos disponer. La alta carga asistencial dificulta el estudio molecular de todas las pacientes diagnosticadas, así como el desarrollo de investigaciones en colaboración con otras instituciones como el IBSAL.

No hemos podido estudiar características tan prometedoras según la bibliografía actual como la infiltración linfovascular ni la ploidía, ya que de la primera poseíamos escasos datos en las muestras de anatomía patológica y en el caso de la ploidía porque no se realiza sistemáticamente en el servicio de anatomía patológica de nuestro hospital.

4. Resultados

4.1. Análisis estadístico descriptivo epidemiológico

4.1.1. Incidencia

Año	Población femenina	Casos	Incidencia [casos/100000 hab/año]
2012	179075	48	26
2011	180402	42	23
2010	180685	39	21
2009	181096	57	31
2008	180526	33	18.3
2007	179754	46	25.6

Tabla 4.1: Incidencia anual de cáncer de endometrio en la provincia de Salamanca 2007-2012.

Los datos demográficos de la población femenina de Salamanca se han extraído del Instituto Nacional de Estadística. Según los casos nuevos diagnosticados en el Hospital Clínico de Salamanca cada año incluido en este estudio, y el número de mujeres de la provincia de Salamanca, se ha calculado la incidencia del cáncer de cuerpo uterino en dicha provincia. La incidencia media en la provincia de Salamanca durante el periodo 2007-2012 es de 24.5 por cada 100000 mujeres/año.

La distribución de la población de la provincia de Salamanca está representada en la gráfica, en 4 sectores: la capital, los principales núcleos y los municipios rurales. Se observa que un 47.4% de la población pertenece al ámbito rural y un 44.3% al ámbito urbano de

la capital.

Región	Habitantes	% habitantes	Nº casos	% casos
Salamanca	155921	44.4 %	91	42.9 %
Béjar	15016	4.3 %	16	7.5 %
C. Rodrigo	13922	4.0 %	10	4.7 %
Rural	166467	47.4 %	95	44.8 %
TOTAL	351326		212	

Tabla 4.2: Distribución de la población salmantina y distribución de cáncer de endometrio.

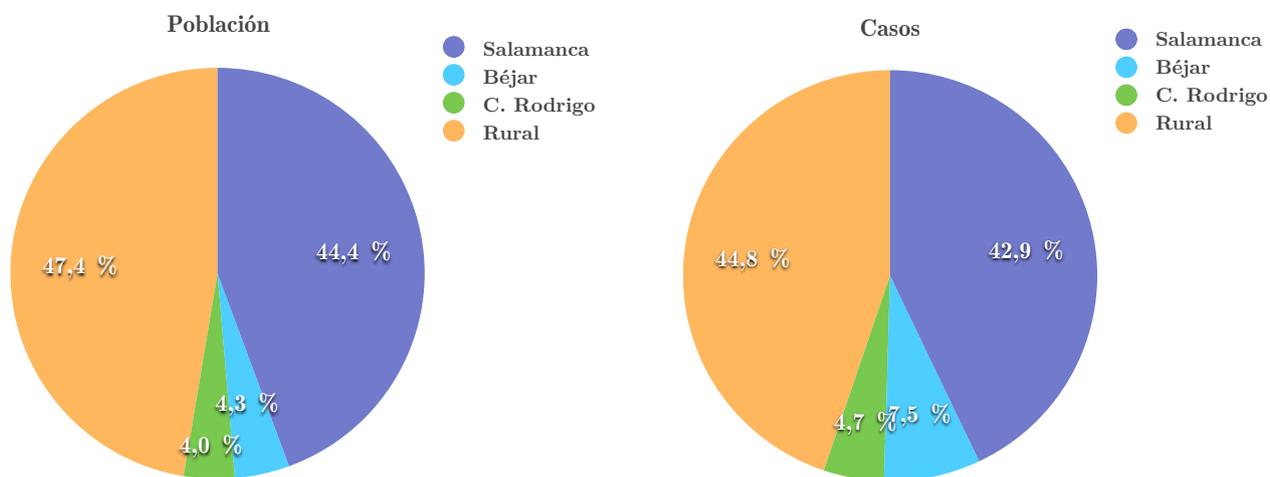


Figura 4.1: Distribución de la población salmantina y distribución de la incidencia de cáncer de endometrio.

4.1.2. Factores de riesgo

Edad

La edad media de diagnóstico de cáncer de cuerpo uterino en nuestras pacientes es de 67.89 años. Un 20 % de los cánceres de la muestra se diagnosticó en la década entre los 50-60 años, primeros años de la menopausia.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<50	8	3.8 %
50-55	19	8.9 %
55-65	22	10.4 %
60-65	34	16 %
65-70	32	15.1 %
70-75	36	17 %
>75	61	28.8 %

Tabla 4.3: Distribución de cáncer de endometrio según grupos de edad.

La edad media de desarrollo de neoplasia uterina, según región geográfica, oscila entre los 71 años en Béjar y Ciudad Rodrigo y los casi 65 de la capital, con diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0.002).

Región	Edad [años]
Salamanca	65.01
C. Rodrigo y Béjar	71.05
Rural	69
Media global	67.89

Tabla 4.4: Edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio según región.

Obesidad, diabetes mellitus e hipertensión

En la provincia de Salamanca se ha calculado cerca de un 30 % de **obesidad** en las mujeres de nuestra muestra. Su distribución por las distintas regiones oscila entre el 32.6 % del medio rural y el 25 % de la población de Béjar.

El **IMC** se ha podido documentar en 45 pacientes de toda la muestra, ya que en el resto de las pacientes no se disponía de los datos necesarios en la historia clínica. De los datos disponibles, el IMC medio fue de 32.93, con rango entre 21 y 53. Las pacientes por debajo de los 55 años de edad presentaban un IMC medio de 39.63; superior al de las mujeres mayores de 55 años, cuyo IMC medio fue de 32.10.

En relación a la presencia de **diabetes mellitus**, la frecuencia global es un 18.8 % de la muestra. Sin embargo, en Ciudad Rodrigo alcanza un 30 % de las pacientes con cáncer

endometrial y la mitad, un 15 %, en los municipios rurales.

La **hipertensión** afecta a más de un 50 % de las pacientes de nuestro estudio, especialmente en zonas rurales donde el porcentaje de pacientes hipertensas con cáncer de endometrio asciende a un 57 %. En cambio, en Béjar se encuentra por debajo de la media de la provincia, con un 31 %.

Pacientes	Frecuencia (N=212)	Porcentaje
Obesas	62	29.2 %
Hipertensas	113	53.3 %
Diabéticas	39	18.8 %

Tabla 4.5: Frecuencia de obesidad, HTA y diabetes mellitus.

Región	Obesas	Diabéticas	Hipertensas
Salamanca	25.6 %	20.5 %	53.3 %
Béjar	25 %	18.8 %	31.3 %
C. Rodrigo	30 %	30 %	50 %
Rural	32.6 %	15.1 %	56.8 %

Tabla 4.6: Frecuencia de obesidad, HTA y diabetes mellitus en cada región.

Si analizamos los 3 factores de riesgo en conjunto: cerca de un 20 % de las pacientes de la muestra poseen hipertensión y obesidad, y un 14 % de los cánceres endometriales corresponde a mujeres diabéticas e hipertensas.

Factores de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
HTA+Obesidad	41	19.3 %
HTA+DM	29	13.8 %
DM+Obesidad	14	6.6 %
HTA+DM+Obesidad	12	5.6 %
Ningún factor	71	33.5 %

Tabla 4.7: Resumen de distribución de factores de riesgo metabólicos asociados.

Paridad

De las 212 pacientes de la muestra, no se disponía de los datos de paridad de 13 pacientes. De las 199 restantes, un 16.6 % no habían tenido ninguna gestación. El número de embarazos más frecuente fue entre 2 y 3, donde se incluyen casi el 50 % de las pacientes. Un 20.5 % de las pacientes son grandes multíparas con 4 o más gestaciones a término.

	Frecuencia	Porcentaje
Nuligestas	33	16.6 %
1	26	13.1 %
2	56	28.1 %
3	43	21.6 %
4	16	8 %
≥5	25	12.5 %

Tabla 4.8: Distribución de la paridad.

Menopausia

En la muestra de 212 pacientes, se obtuvo la información de la edad de menopausia en el 75 % de ellas. Sin embargo, en el 25 % restante (54), fue imposible recopilar dicho dato ya que no estaba recogido en la historia clínica. Sólo un 12.6 % (20) de las pacientes tenían ciclos menstruales en el momento del diagnóstico de cáncer de endometrio, y por tanto el 87.4 % restante eran pacientes menopaúsicas. Aproximadamente el 14 % de las pacientes refirieron menopausia tardía, que es aquella que acontece cumplidos los 55 años. Un escaso 2 % de las pacientes tuvo una menopausia precoz, es decir, a una edad inferior a los 40 años.

Edad menopausia	Frecuencia	Porcentaje
≥55	22	13.9 %
50-54	72	45.6 %
49-45	27	17.1 %
44-40	14	8.8 %
<40	3	1.9 %

Tabla 4.9: Distribución de la edad de menopausia.

Tamoxifeno

El 6.6 % de la muestra, corresponde a mujeres con antecedente de cáncer de mama. De todas ellas, sólo 10 recibieron tamoxifeno como tratamiento adyuvante durante 5 años como establecen los protocolos.

De todas las pacientes con cáncer de mama y endometrio, el 90 % tenían más de 50 años con una media de 70 años, todas ellas menopáusicas.

Con la excepción de un caso, el resto debutaron con metrorragia y un grosor endometrial medio de 20.5 mm. El menor grosor endometrial medido ecográficamente fue de 10 mm en el momento del diagnóstico.

La mayoría de las pacientes de nuestra muestra tratadas con tamoxifeno, el 64 %, desarrollaron un carcinoma de endometrio tipo I sin encontrarse diferencias significativas con el carcinoma tipo II. En relación al grado histológico, el 57 % corresponde a un alto grado; aunque más de 60 % se diagnosticaron en estadios I y II. La supervivencia global media fue de 48.2 meses, y 3 de ellas recidivaron en los tres primeros años.

Todos los tumores endometriales de este subgrupo de pacientes, presentaron receptores de progesterona, y la mayoría, también receptores estrogénicos. No presentaron ninguna de las mutaciones estudiadas.

Otros cánceres

Un 10 % de las pacientes además de padecer cáncer de endometrio, desarrollaron otros tumores. La neoplasia más frecuente fue el cáncer de mama, como se ha comentado anteriormente, con 14 pacientes afectas. El cáncer colorrectal con 5 pacientes y el urotelial con 4 son los siguientes tumores en frecuencia. Como casos puntuales, encontramos un caso de linfoma no hodgkin pélvico y un carcinoma de parótida.

4.1.3. Diagnóstico

Síntomas

El 93 % (191) de todas las pacientes debutaron con metrorragia, con una media de duración de 123 días, un mínimo de 1 día y un máximo de 720. Un 6 % referían dolor en hipogastrio y un 1.4 % presentaron síndrome constitucional. El 2 % de las pacientes eran portadoras de DIU de levonorgestrel, y habían consultado por sangrado, con un tiempo medio de diagnóstico de 19 días.

Las pacientes cuyo domicilio pertenece al ámbito urbano y periurbano consultan por primera vez trascurridos 75 días de metrorragia, mientras que en zonas rurales las mujeres consultan después de haber pasado 150 días aproximadamente.

Domicilio	N	Duración de METRORRAGIA (días)
Urbano	42	75.14
Rural	43	153.60
C.Rodrigo + Béjar	13	154.54
Total	98	120.10

Tabla 4.10: Duración de la metrorragia hasta consulta según región.

Lesión previa

Se han estudiado las lesiones ginecológicas previas que habían sido diagnosticadas a las pacientes de la muestra. La presencia de pólipos endometriales se objetivó en el 18 % de las mujeres y un 6 % presentó pólipos cervicales, que en ocasiones enmascaran los síntomas del cáncer de endometrio. Tan sólo un escaso 2 % poseía un diagnóstico de hiperplasia endometrial compleja, ya que por protocolo se tratan quirúrgicamente y no se dejan evolucionar a cáncer endometrial.

Lesión previa	Frecuencia	Porcentaje
Pólipo Endometrial	38	17.9 %
Pólipo Cervical	13	6.1 %
Mioma Submucoso	8	3.8 %
Hiperplasia Compleja	4	1.9 %
HUD	3	1.4 %
No	139	65.6 %
Total	205	96.7 %

Tabla 4.11: Distribución de lesiones previas.

Grosor endometrial

Una de las pruebas de imagen realizadas en el 100 % de las pacientes fue la ecografía vía vaginal y/o abdominal. En 176 de los casos se consiguió identificar el grosor endometrial exacto con un valor medio de 22.26 milímetros. El grosor mínimo registrado fue de 3 mm, y el grosor máximo fue de 70 mm. La desviación estándar fue de 13.06.

Menopausia	Rango [mm]	Grosor medio (mm)
No	7-27	14.53
Sí	3-79	24.32

Tabla 4.12: Grosor endometrial según menopausia.

Circunstancias del diagnóstico: método, tiempo y lugar

Para poder establecer el diagnóstico de carcinoma endometrial, es necesario la realización de una toma de tejido endometrial, que se puede realizar mediante diversas técnicas. El método diagnóstico más utilizado en nuestro estudio fue la histeroscopia diagnóstica, prueba gold standard, con un 35.4 % de frecuencia. Muy cerca se encuentra en un segundo lugar el aspirado endometrial, una prueba rápida que diagnosticó el 32.5 % de los tumores de la muestra. Próximos al 10 % se hallan la histeroscopia quirúrgica y el legrado ginecológico. Alrededor de un 8 % de los cánceres endometriales fue un diagnóstico casual mediante alguna prueba radiológica o en la pieza quirúrgica de un proceso supuestamente benigno como ocurre con los prolapsos o en una biopsia cervical o citología. De los 18 ha-

llazgos casuales, $\frac{2}{3}$ eran pacientes asintomáticas y el tercio restante era premenopáusicas con metrorragias.

Método	Frecuencia	Porcentaje
Aspirado	69	32.5
Histeroscopia Diagnóstica	75	35.4
Histeroscopia Quirúrgica	24	11.3
Legrado	23	10.8
Hallazgo casual	18	8.5

Tabla 4.13: Distribución de métodos diagnósticos.

Dependiendo de los recursos de cada lugar, y la posibilidad de solicitar pruebas específicas, el método variará en función del ámbito geográfico donde la paciente sea atendida. Como vemos en la tabla, el método diagnóstico del ámbito rural coincide casi en su totalidad con el ámbito urbano, ya que son derivadas a atención especializada directamente. Lo mismo ocurre en núcleos poblacionales como Ciudad Rodrigo y Béjar donde existen consultas especializadas en Ginecología.

Lugar	Aspirado	Histeroscopia Diagnóstica	Histeroscopia Quirúrgica	Legrado	Casual	Total
Urbano	28	34	10	12	5	89
Rural	30	30	13	9	12	94
C.R. + Béjar	11	11	1	2	1	26

Tabla 4.14: Distribución de los distintos métodos diagnósticos según región.

Sin embargo, donde residen las diferencias es en el tiempo que transcurre desde la primera consulta hasta que se constata anatomopatológicamente el adenocarcinoma de endometrio, con una media de 54.5 días. Dicho tiempo diagnóstico se verá influenciado por el método utilizado, el lugar de procedencia de la paciente y dónde realiza la primera consulta en atención primaria o en urgencias.

El método diagnóstico más rápido es el legrado, 30 días, ya que se realiza en la mayoría de los casos de manera urgente, seguido de cerca por el aspirado con 39 días, ya que se puede realizar en la primera consulta o en el mismo servicio de urgencias. Las histeroscopias diagnóstica y quirúrgica ascienden por encima de los 2 meses, debido a la infraestructura que requieren y la lista de espera puesto que son pruebas invasivas. Las diferencias fueron

estadísticamente significativas con un valor para p-valor de 0.04.

Método (p=0.04)	Tiempo (días)
Aspirado	39.36
Histeroscopia diagnóstica	63.66
Histeroscopia quirúrgica	75.70
Legrado	29.95
Casual	87.4

Tabla 4.15: Tiempo diagnóstico según cada método.

Otro factor importante en el tiempo que se tarda en diagnosticar la neoplasia endometrial es la procedencia geográfica de la paciente. En el ámbito urbano se tarda una media de 20 días menos ya que el acceso a una consulta de ginecología resulta menos dificultoso. En el ámbito rural no existe tanta diferencia ya que son pacientes remitidas en su mayoría por urgencias, lo que agiliza el trámite. A pesar de la diferencias notables en las cifras, debido a la gran dispersión de la muestra, no son estadísticamente significativas (p-valor=0.196).

Lugar	Tiempo (días)
Urbano	49.27
Rural	52.29
C.R. + Béjar	79.83
Total	54.45

Tabla 4.16: Tiempo diagnóstico según cada región.

El 45 % de las pacientes con cáncer de endometrio acudieron a urgencias como primera consulta de su sintomatología de metrorragia, con un tiempo medio de diagnóstico de 27 días. Estos datos contrastan con las pacientes que no acudieron a urgencias y el tiempo diagnóstico se dispara hasta 78 días, con unas diferencias estadísticamente muy significativas (p-valor=0.000).

EL 30.2 % de todas las pacientes consultó en su centro de salud en primera instancia, la mayoría en el ámbito rural, Ciudad Rodrigo y Béjar. El tiempo medio de diagnóstico vía centro de salud es de 61.76 días, mientras que por vía urgente es de casi 27 días. Llama la atención que de las pacientes que consultan en el centro de salud, tan solo un 20 % pertenezcan a la zona urbana y periurbana de Salamanca.

Primera consulta	Tiempo diagnóstico (días)
Urgencias	26.83
Centro de Salud	61.76

Tabla 4.17: Tiempo diagnóstico según lugar de primera consulta.

4.1.4. Características tumorales

Tipo histológico

El 76 % de los tumores estudiados correspondían a tumores endometrioides o tipo I y el 24 % restante eran tumores tipo II. Dentro del heterogéneo grupo de los tumores tipo II, llama la atención que el tipo más frecuente sea el tumor mulleriano mixto con un 9.6 %. El segundo en frecuencia, es el subtipo seroso papilar con 10 casos (5 %), seguido del sarcoma (3.4 %) y el subtipo células claras (2.4 %). En un único caso no se encontró tumor en la pieza quirúrgica, debido a que el tumor estaba limitado al tejido biopsiado.

Tipo tumoral	Frecuencia	Porcentaje
I	157	76.4 %
II	49	23.6 %

Tabla 4.18: Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.

AP definitiva	Frecuencia	Porcentaje
Endometrioide	158	76.0
Seroso capilar	10	4.8
Muleriano mixto	20	9.6
Células claras	5	2.4
Sarcoma	7	3.4
Mucinoso	1	0.5
Escamoso	4	1.9
Adenoacantoma	2	1.0
Sin tumor	1	0.5

Tabla 4.19: Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.

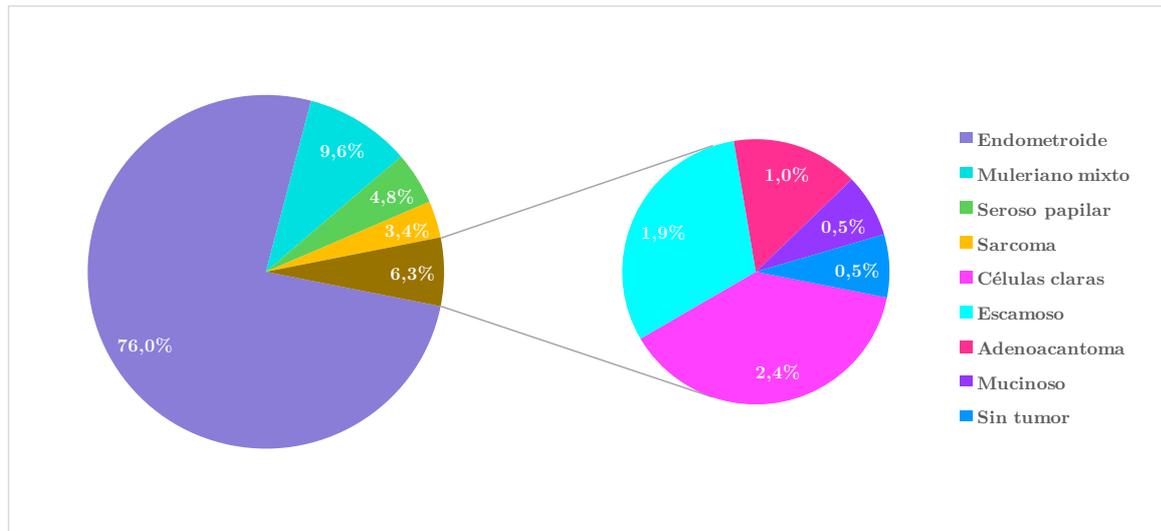


Figura 4.2: Distribución de tipos histológicos de cáncer de endometrio.

Los tumores de tipo Mulleriano Mixto suponen casi el 10 % de todos los carcinomas de nuestra muestra, lo que los sitúa en los segundos en frecuencia. La edad media para este subtipo es de 72.9 años, y se reparten al 50 % entre el medio rural y urbano. Como factores de riesgo 6 de ellas eran hipertensas, 5 obesas, 2 nulíparas, 2 estuvieron tratadas con tamoxifeno y un 25 % presentaron la mutación del gen p53. El grosor endometrial medio al diagnóstico fue de 26.3 mm, 5 de ellas en estadio I. La supervivencia media fue de 37.7 meses.

Grado histológico

En más del 80 % de las biopsias tomadas para el diagnóstico del carcinoma endometrial, el informe anatomopatológico incluye el grado histológico. En esta primera aproximación al diagnóstico, el 39 % eran de bajo grado, y alrededor del 20 % son de moderado y alto grado.

1.ª biopsia	Frecuencia	Porcentaje
G1	77	38.9
G2	42	21.2
G3	45	22.7
Inespecífico	27	13.6
Otros	7	3.5
Total	198	100

Tabla 4.20: Distribución de resultados primera biopsia.

Tras la cirugía, el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica es más completo. El 43.7% de los tumores fueron de grado 1, el 25% grado 2 y el 30% de alto grado. En los casos que no se sometieron a la cirugía se clasificaron con el grado histológico obtenido en la biopsia.

Grado	Frecuencia	Porcentaje
1	90	43.7
2	53	25.7
3	63	30.6
Total	206	100.0

Tabla 4.21: Distribución del grado histológico.

El resultado de la primera biopsia ayuda a planificar el acto quirúrgico posterior. Así, ante un cáncer de endometrio que infiltre menos del 50% con un grado 3 en la biopsia inicial, se programará una intervención quirúrgica según las pruebas de imagen complementarias con linfadenectomía y omentectomía. Si, por el contrario, la misma paciente tuviera una biopsia inicial con un grado 1, el estadiaje quirúrgico sería el estándar. Por ello resulta interesante valorar la correlación de los resultados de la primera biopsia y la anatomía patológica definitiva. Para ello se realizó un análisis de concordancia o índice kappa en las 149 pacientes de las que se disponía de ambos datos, obteniendo un resultado de $\kappa = 0.611$, y por tanto, un nivel de concordancia sustancial.

Concordancia ($\kappa = 0.611$)			Grado pieza quirúrgica			Total
			1	2	3	
Grado biopsia inicial	1	Frecuencia	57	12	4	73
		% con Grado	85.1	34.3	8.5	49.0
	2	Frecuencia	8	20	8	36
		% con Grado	11.9	57.1	17.0	24.2
	3	Frecuencia	2	3	35	40
		% con Grado	3.0	8.6	74.5	26.8
Total		Frecuencia	67	35	47	149
		% con Grado	100.0	100.0	100.0	100.0

Tabla 4.22: Análisis de concordancia entre grado histológico de primera biopsia y de pieza quirúrgica.

Estadio

En 196 casos, que suponen el 92.5 % de la muestra, se realizó un estadiaje completo. El 37.7 % de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio T1a y un 30 % en T1b; por tanto, más del 60 % se diagnosticó en etapas iniciales. En cambio, cerca de un 20 % presentaron tumores avanzados en estadios III y IV.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
T1a	80	37.7 %
T1b	64	30.2 %
II	16	7.5 %
III	31	14.6 %
IV	11	5.2 %
Incompleto	16	2.4 %
Total	212	97.6 %

Tabla 4.23: Distribución del estadiaje.

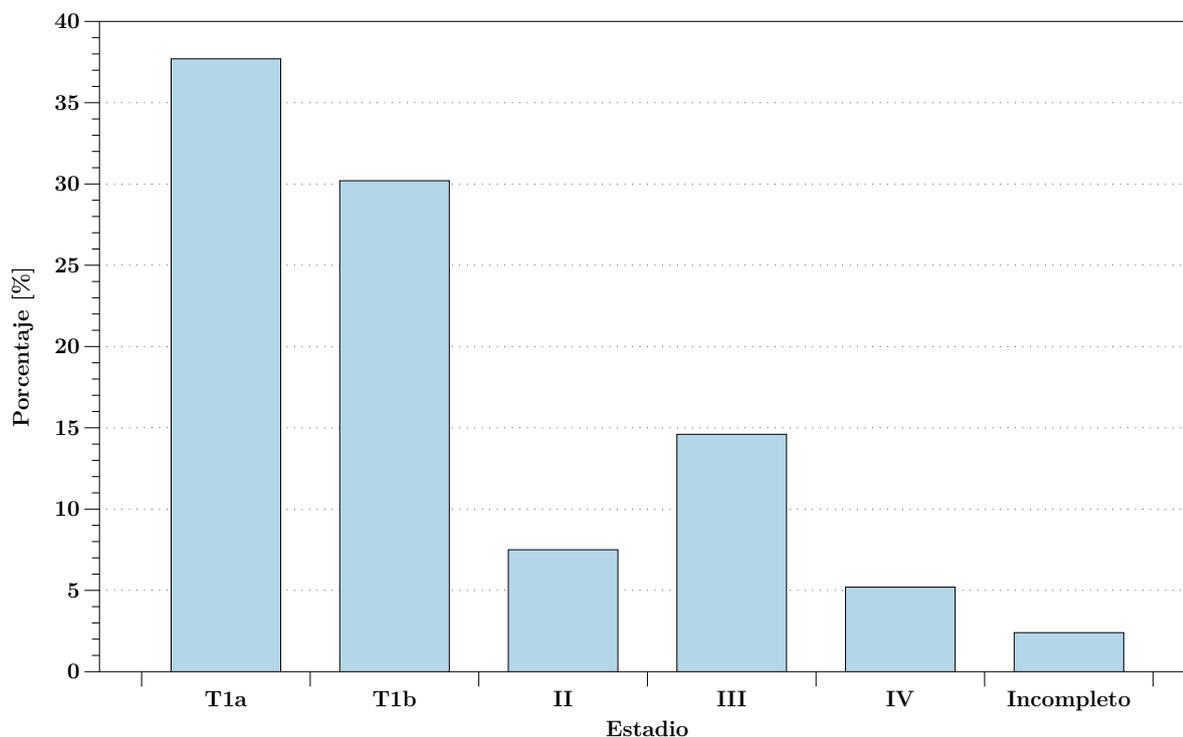


Figura 4.3: Distribución del estadiaje.

Perfil inmunohistoquímico

- **Perfil hormonal:** el estudio de los receptores hormonales se realizó a unos 70 tumores de la muestra. De todos ellos, el 61.1% fueron positivos para receptores estrogénicos; y el 64.4% poseían receptores de progesterona. Los tumores con receptores hormonales positivos pertenecían en un 85% (61) de los casos a tumores de endometrio tipo I y en un 15% (11) a tumores de tipo II.

De los tumores RP negativos, menos de la mitad pertenecían a estadios precoces (10). La proporción de carcinomas en estadios avanzados era del 50% en RP negativos y del 22% en los RP positivos. La Supervivencia Global media en meses fue de 30.5 y la SLE de 19.5.

RE	Frecuencia	Porcentaje
-	28	38.9%
+	39	54.2%
++	3	4.2%
+++	2	2.7%
Total	72	100.0%

Tabla 4.24: Distribución de receptores de estrógenos.

RP	Frecuencia	Porcentaje
-	24	32.0%
+	43	61.0%
++	3	4.3%
+++	2	2.7%
Total	72	100.0%

Tabla 4.25: Distribución de receptores de progesterona.

- **p53:** el estudio de p53 se realizó en los mismos 70 tumores de la muestra, de todos ellos el 80% resultaron positivos, y por tanto expresaban la proteína p53. El 20%, por el contrario, no expresaron dicha proteína según el análisis inmunohistoquímico.

p53	Frecuencia	Porcentaje
-	14	20%
+	56	80%
Total	70	100%

Tabla 4.26: Distribución de p53.

- **MMR¹**: este análisis se realizó en 50 de los tumores analizados ya que los tumores endometriales incluidos en la muestras abarcan desde el año 2007, cuando todavía no se realizaba este estudio como protocolo en nuestro hospital. Para valorar el riesgo de que el carcinoma endometrial esté relacionado con un síndrome de Lynch, debemos identificar aquellos que carezcan de estas proteínas reparadoras. El 30 % no expresaban la proteína reparadora MLH1, que suele ser la más frecuentemente mutada, y un escaso 2 % y 8 % respectivamente no poseían las proteínas MLH2 y MSH6. De las 8 pacientes que desarrollaron un 2.º cáncer a nivel digestivo, 5 de ellas colorrectal, tan sólo una de ellas presentó la mutación en MLH-1.

MLH1	Frecuencia	Porcentaje
-	15	30 %
+	35	70 %
Total	50	100 %

Tabla 4.27: Distribución de MLH-1.

MLH2	Frecuencia	Porcentaje
-	1	2 %
+	49	98 %
Total	50	100

Tabla 4.28: Distribución de MLH-2

MSH6	Frecuencia	Porcentaje
-	4	8 %
+	46	92 %
Total	50	100 %

Tabla 4.29: Distribución de MSH-6.

Perfil genético

- **β -catenina**: el 18 % de las pacientes del estudio molecular presentaron mutaciones en el gen que codifica para la β -catenina. Se asociaron a 6 mutaciones en el gen p53 pero tan sólo a una única mutación de E-cadherina con la que normalmente se

¹Del inglés “Multiorganic Mismatch Repair”, Sistema de Reparación de Emparejamientos Erróneos.

relaciona. La edad media de aparición del carcinoma endometrial en estas paciente fue de 68.1 años, todas ellas menopaúsicas al diagnóstico.

El 90 % de los tumores fueron de tipo I y grado 1, pero sin embargo, el 60 % se diagnosticaron en estadio T1b y casi la mitad necesitaron tratamiento adyuvante. El tiempo de supervivencia media fue 69.2 meses.

Mut. β -catenina		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Sí	10	17.6 %
	No	47	82.4 %
	Total	57	100.0 %

Tabla 4.30: Distribución de mutación β -catenina.

- E-cadherina:** el 7 % de las pacientes estudiadas poseían una mutación en el gen de la E-cadherina. La edad media de presentación se situó por encima de los 70 años en mujeres obesas. Se trata de tumores de tipo I con grado histológico variable y una supervivencia media de 52 meses.

Mut. E-cadherina		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Sí	4	7.3 %
	No	51	92.7 %
	Total	55	100.0 %

Tabla 4.31: Distribución de mutación E-cadherina.

- PI3K:** el 19 % de los tumores analizados presentaron una mutación en el gen PI3K. La edad media de diagnóstico fueron los 68 años, y en mujeres no obesas. En el 80 % de las mutaciones los tumores era de tipo I y el 50 % correspondían a un grado histológico 3 y en estadio T1b. La mortalidad de esta mutación fue del 50 % y la supervivencia media fue de 42.64 meses.

Mut. PI3K		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Sí	11	18.9 %
	No	47	81.1 %
	Total	58	100.0 %

Tabla 4.32: Distribución de mutación PI3K.

- **p53:** se trata de la mutación más frecuente, ya que afecta al 34.5 % de las pacientes estudiadas. La edad de las mujeres afectadas fue menor a 71 años, ninguna de ellas obesa y con una supervivencia media de 48.4 meses. El 50 % de ellas tuvieron tumores pobremente diferenciados y de tipo I. El 80 % se diagnosticaron en estadio T1a y T1b, aunque la mitad recidivaron. Es importante remarcar que la mortalidad fue del 50 % en este subgrupo de pacientes.

	Mut. p53	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1	19	34.5 %
	2	36	65.5 %
	Total	55	100.0 %

Tabla 4.33: Distribución de mutación p53.

- **p16:** es la mutación menos frecuente ya que afecta a una única paciente de 71 años con una carcinoma tipo I, grado 1 con una buena evolución y supervivencia de 94 meses.

	Mut. p16	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1	1	1.8 %
	2	54	98.2 %
	Total	55	100.0 %

Tabla 4.34: Distribución de mutación p16.

4.1.5. Tratamiento y recidiva

Tiempo en Lista de Espera Quirúrgica

El tiempo medio que una paciente de nuestra muestra permanece en la lista de espera quirúrgica es de 30.53 días. Si analizamos los diferentes lugares, observamos que en aquellas pacientes que consultan en Béjar o Ciudad Rodrigo transcurren una media de 46 días entre el diagnóstico y la intervención programada, lo que supone 15 días más que el resto de localidades. Estas diferencias son significativas y se reflejan en la tabla, con un p-valor de 0.02.

Lugar	Tiempo medio en LEQ	Desv. Estándar
Urbano	28.95	20.627
Rural	27.25	18.003
C.R. + Béjar	46.44	45.594
Total	30.53	25.067

Tabla 4.35: Distribución de tiempo en lista de espera quirúrgica según región.

Técnica quirúrgica

De las 212 pacientes, se sometieron a estadiaje quirúrgico el 92.5 % y el 7.5 % restante no fueron subsidiarias de cirugía. El 86 % (169) de las mujeres intervenidas, recibió una cirugía completa de estadiaje y de tratamiento y un 1 % se sometió a una cirugía subóptima. Por tanto, del total de las pacientes del estudio, al 20.3 % se le realizó un estadiaje incompleto y/o un tratamiento incompleto.

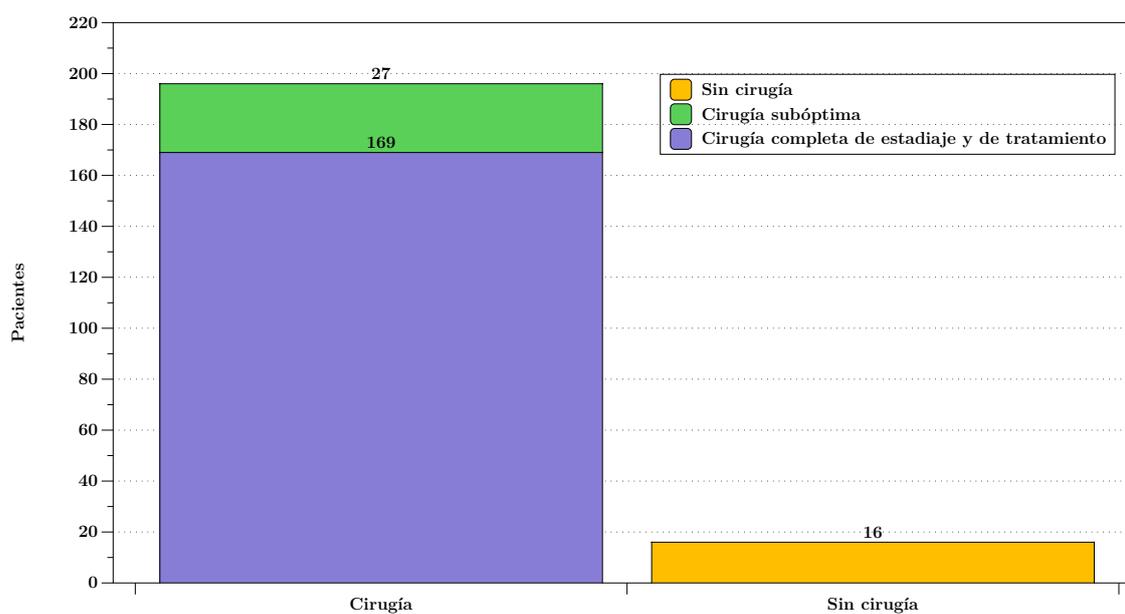


Figura 4.4: Distribución de pacientes subsidiarias de cirugía.

Procedimiento	N	Porcentaje
HT+DA	100	58.2%
HT+DA+Linfadenectomía pélvica	62	36.7%
HT+DA+Linfadenectomía pélvica y paraórtica	7	4.1%
Total	169	100%

Tabla 4.36: Distribución de procedimiento quirúrgico realizado.

El procedimiento quirúrgico realizado más frecuentemente (47.2 % de todas las pacientes) es la histerectomía total con doble anexectomía (HT+DA) realizada mediante vía laparotómica en el 84 % de los casos y laparoscópicamente en un 16 %.

En segundo lugar, se realizó a 37 % de las pacientes además de la histerectomía con doble anexectomía, la linfadenectomía pélvica. En la mayoría de los casos se optó por la vía laparotómica, ya que entre 2007 y 2010 no se realizaba dicha técnica por vía laparoscópica de manera sistemática en nuestro hospital.

En un tercer escalón de tratamiento se encuentra la linfadenectomía paraaórtica añadida a los procedimientos descritos anteriormente, que se realizó en un 4.1 % de los casos, por vía laparotómica en todos los casos. Actualmente este tipo de intervenciones se realizan por vía laparoscópica de manera sistemática en nuestro hospital.

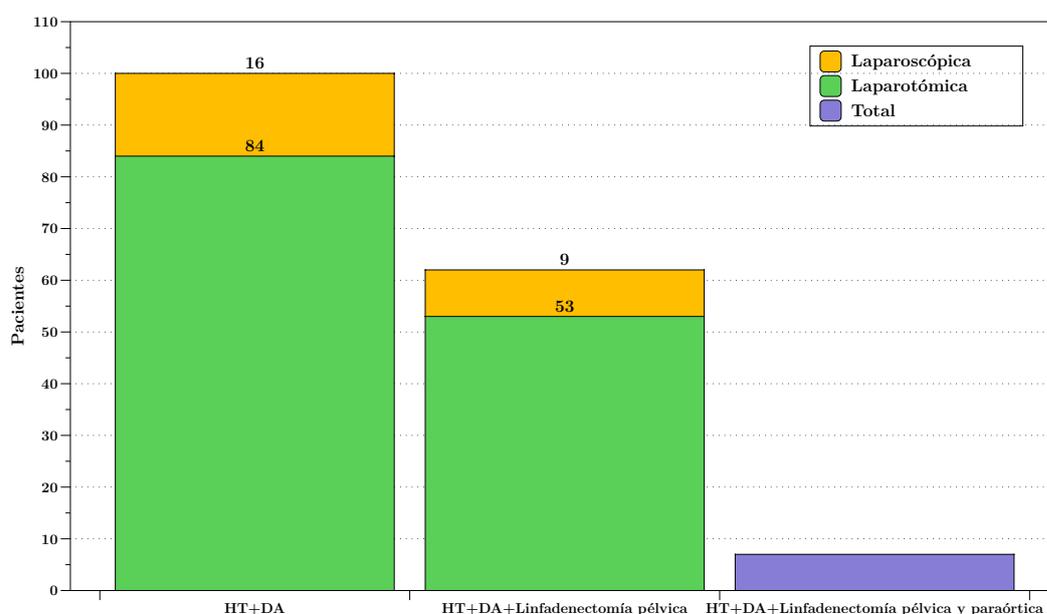


Figura 4.5: Distribución de técnicas quirúrgicas y vía de abordaje.

Técnica	Vía	N	Porcentaje
HT+DA	Global	100	47.5 %
	Laparotómica	84	84 %
	Laparoscópica	16	16 %
HT+DA+Linfadenectomía pélvica	Global	62	29.2 %
	Laparotómica	53	85.5 %
	Laparoscópica	9	14.5 %
HT+DA+Linfadenectomía pélvica y paraaórtica	Global	7	

Tabla 4.37: Distribución de técnicas quirúrgicas y vía de abordaje.

Por último, en un grupo heterogéneo se incluyen histerectomías subtotales, ganglios centinela, laparotomías exploradoras o cirugías de carácter paliativo, que suponen un total de 27 pacientes cuya cirugía resultó incompleta por diversos motivos como la morbilidad de la paciente, alguna complicación intraoperatoria o hallazgos intraoperatorios no esperados que obligaron a replantear la cirugía programada.

Ganglios	Pélvica	Paraaórtica	Total
Negativos	44	6	50
T1a (IA)	19	2	
T1b (IB)	22	4	
T2 (II)	3	0	
Positivos	18	1	19
III	14	1	
IV	4	0	
Total	62	7	69

Tabla 4.38: Linfadenectomía pélvica y paraaórtica según estadios.

Estadio	N	Porcentaje
T1a	54	54 %
T1b	32	32 %
II	11	11 %
III	3	3 %
Incompleto	1	1 %
Total	100	100 %

Tabla 4.39: Histerectomía y doble anexectomía según estadios.

Respecto a la indicación y resultado final de las diferentes técnicas, podemos considerar la cirugía como óptima en estadios T1a y grado 1 en los que se ha realizado histerectomía total y doble anexectomía y en el resto de estadios en los que se realizara además linfadenectomía pélvica. En los endometrioides con afectación ovárica y en los carcinomas tipo 2 para considerar la intervención como óptima se deberá realizar también omentectomía y/o linfadenectomía paraaórtica. De las 196 pacientes intervenidas, 114 se operaron de manera satisfactoria; mientras que en 47 mujeres fue considerada como subóptima. En un tercer grupo se encuentran aquellos casos en los que actualmente existe controversia respecto al procedimiento quirúrgico indicado, y suponen un 18 % de las pacientes intervenidas.

Cirugía	N	Porcentaje
Óptima	114	58.2 %
Subóptima	47	24 %
Controvertida	35	17.8 %
Total	196	100 %

Tabla 4.40: Distribución de categoría quirúrgica.

Tratamiento adyuvante

En el 56 % de los casos (118), nuestras pacientes recibieron algún tratamiento adyuvante, bien de manera neoadyuvante o en la mayoría de los casos coadyuvante, tras el tratamiento quirúrgico. La braquiterapia fue la terapia adyuvante más utilizada, en el 26.3 % de los tumores, seguida de cerca por la quimioterapia (24.5 %). El uso combinado de braquiterapia y radioterapia se llevó a cabo en 19 ocasiones, y radioterapia con quimioterapia en 20 casos, como se muestra en la tabla.

Tratamiento	N	Porcentaje
Braquiterapia (BT)	31	26.3 %
Radioterapia (RT)	19	16 %
BT+RT	19	16 %
Quimioterapia (QT)	29	24.5 %
QT+RT	20	17.2 %
Total	118	100 %

Tabla 4.41: Distribución de tipos de tratamiento adyuvante.

Estadio	BT	RT	BT+RT	QT	QT+RT
T1a	8	1	-	2	2
T1b	20	10	8	5	2
II	2	3	6	1	3
III	-	3	4	6	9
IV	-	2	-	12	2
Incompleto	1	-	1	3	2

Tabla 4.42: Terapia adyuvante según estadios.

Recidivas

El número de cánceres que recidivaron fue de 38, lo que corresponde a un 18 % de las 212 pacientes. El tiempo medio para la aparición de la recidiva se estimó en 19.9 meses con una desviación estándar de 17.9. La localización de dichas recidivas fue principalmente en la cúpula vaginal, en el 29 % de las pacientes que recidivaron. A 11 pacientes que se les realizó una histerectomía subtotal y 4 de ellas desarrollaron una recidiva en el muñón cervical a posteriori. Menos frecuente es la recidiva en la zona vulvar, con solo 2 casos.

Las recidivas a nivel abdominal suponen el 24 % y se sitúan a nivel vesical, rectal, epiploico y hepático, siendo este último el más frecuente de ellos. A nivel extraperitoneal encontramos recidivas pulmonares, paravertebrales y cerebrales por orden creciente de frecuencia. Las recidivas a nivel linfático, asientan sobre las cadenas inguinales, iliacas si no se realizó linfadenectomía y/o a nivel retroperitoneal.

Localización recidiva	N	Porcentaje
Vaginal	11	28.9 %
Cervical	4	10.5 %
Vulvar	2	5.3 %
Linfática	6	15.8 %
Intraabdominal	9	23.7 %
Extraperitoneal	6	15.8 %
Total	38	100 %

Tabla 4.43: Distribución de localización de las recidivas.

En relación al tratamiento de las recidivas descritas, se desestimó en 9 de los 38 casos. De las 29 pacientes tratadas, en un amplio 69 % se optó por la quimioterapia y tan sólo 3 pacientes fueron subsidiarias de cirugía.

Tto. Recidiva	Frecuencia	Porcentaje
BT	1	3.4 %
BT+RT	1	3.4 %
Cirugía	1	3.4 %
QT	20	69.0 %
QT+RT	4	13.8 %
Cirugía+RT	2	6.9 %
Total	29	100.0 %

Tabla 4.44: Distribución de tratamiento de las recidivas.

4.2. Análisis del tipo y grado histológico tumoral

Con los datos del análisis descriptivo analizamos la asociación entre el tipo tumoral y el grado histológico de los tumores. Como cabría esperar obtuvimos una relación estadísticamente significativa, ya que los tumores tipo II se asocian con grados histológicos más altos.

p-valor<0.001	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total
Tipo I	86	50	21	157
Tipo II	4	3	42	49
Total	90	53	63	206

Tabla 4.45: Asociación de grado y tipo tumoral.

Para el estudio de los factores que pueden influir en el grado y tipo tumoral, se seleccionaron las pacientes de las cuales se poseían todos los datos de las variables a estudiar; un total de 190 pacientes.

4.2.1. Edad

Existen diferencias significativas (p-valor=0.002) en la relación de la edad con el grado histológico. La edad media va en aumento según aumenta el grado histológico del tumor. De esta manera, las pacientes con tumores de bajo grado tienen una edad media de 65 años, mientras que las que tienen tumores pobremente diferenciados alcanzan una media de 71 años.

Grado Histológico	N	Edad (media)	Desv. Estándar
1	84	65.01	10.379
2	47	69	10.132
3	59	71.05	10.095
Total	190	67.89	10.519

Tabla 4.46: Edad media según grado histológico.

4.2.2. Obesidad

Las pacientes obesas presentan mayoritariamente tumores tipo endometriode, mientras que los tumores tipo II son mucho más frecuentes en pacientes que no padecen obesidad, con un p-valor de 0.024.

		Tipo tumoral		Total
		I	II	
Obesidad	Sí	47	7	54
	%	32.6 %	15.2 %	28.4 %
	No	97	39	136
	%	67.4 %	84.8 %	71.6 %
Total		144	46	190
		%	100 %	100 %

Tabla 4.47: Asociación de tipo tumoral y obesidad.

A pesar de que la mayoría de las obesas, como hemos visto, se asocian a tumores endometrioides, cabría esperar que en su mayoría fueran de grado 1; sin embargo, un 43 % de los tumores grado 2 correspondían a mujeres obesas (p-valor=0.015).

Grado histológico p=0.015	Obesas	Normopeso-sobrepeso
1	28.9 % (24)	71.1 % (83)
2	42.6 % (20)	57.4 % (27)
3	16.9 % (10)	83.1 % (49)

Tabla 4.48: Asociación de grado histológico y obesidad.

4.2.3. Diabetes Mellitus

Las pacientes diabéticas de la muestra, no alcanzan el 20 % del total de pacientes, pero sin embargo, un 36 % de ellas desarrollaron tumores de moderado grado de diferenciación. Por el contrario, el 90 % de los tumores indiferenciados correspondían a mujeres no diabéticas, objetivándose diferencias significativas con un p-valor de 0.002.

		Grado			Total
		1	2	3	
DM	Sí	13	17	6	36
	%	15.7 %	36.2 %	10.2 %	19.0 %
	No	70	30	53	153
	%	84.3 %	63.8 %	89.8 %	81.0 %
Total		83	47	59	189
		%	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Tabla 4.49: Asociación de grado histológico y diabetes mellitus.

4.2.4. HTA

Los cánceres de endometrio de nuestra muestra con un grado histológico moderado y alto, corresponden en un amplio 70 % a pacientes hipertensas. Por otro lado, el 64 % de los tumores de bajo grado se produjeron en mujeres no hipertensas. Con estos datos podemos deducir que los tumores menos diferenciados (grados 2 y 3) se asocian con la hipertensión con un p-valor de 0.00.

Grado histológico	HTA	No HTA
1	36.1 % (30)	63.9 % (53)
2	70.2 % (33)	29.8 % (14)
3	61 % (36)	39 % (23)

Tabla 4.50: Asociación de grado histológico e hipertensión arterial.

4.2.5. Grosor endometrial

Se estudió su correlación con el tipo tumoral como se muestra en la tabla. Para este análisis, se utilizó un subgrupo con las 174 pacientes de las que se poseían ambos datos a relacionar. La proliferación endometrial es mayor en los carcinomas endometriales tipo 2, con una media de 28 mm, mientras los tumores endometrioides alcanzan una media de 20 mm. Las diferencias son estadísticamente significativas con $p=0.011$.

Tipo tumoral	Grosor endometrial medio (mm)	Desv. Típica	Error Típ. de la media
Tipo I	20.187	11.8973	1.0278
Tipo II	27.923	17.4379	2.7572

Tabla 4.51: Asociación de grosor endometrial y tipo tumoral.

Los tumores pobremente diferenciados (grado 3) se acercan a los 30 mm de grosor, con una amplia diferencia respecto de los tumores con grado 1-2 que no sobrepasan los 19 mm de endometrio ($p=0.001$). Ya que los tumores no endometrioides son tumores clasificados como grado 3, ambos resultados son concordantes.

Grado	N	Grosor endometrial medio	Desv. Típica	Error típico
1	77	18.612	10.7	1.219
2	46	19.707	9.087	1.339
3	49	29.769	17.979	2.568
Total	172	22.083	13.683	1.043

Tabla 4.52: Grosor endometrial según grado histológico.

4.2.6. Estadío tumoral

Cerca del 84 % de los tumores tipo I, fueron diagnosticados en estadios precoces. A diferencia de los tumores no endometrioides que el 43.5 % de ellos se diagnosticaron en estadio III y un 13 % en estadio IV. Estas diferencias estadísticamente significativas, apoyan la idea bien conocida de que los tumores tipo II tienen una evolución más rápida y por tanto peor pronóstico.

Relación estadio-tipo tumoral p=0.00		Tipo tumoral	
		I	II
Estadio	T1a	67	5
	%	46.5 %	10.9 %
	T1b	54	6
	%	37.5 %	13.0 %
	II	11	5
	%	7.6 %	10.9 %
	III	8	20
%	5.6 %	43.5 %	
IV	3	6	
%	2.1 %	13.0 %	
Incompleto	1	4	
%	0.7 %	8.7 %	
Total		144	46
%		100.0 %	100.0 %

Tabla 4.53: Asociación de estadio y tipo tumoral.

Los tumores de grado 1 se diagnosticaron en su mayoría en estadio I (88%), mientras que los tumores indiferenciados (grado 3), más del 50%, ya alcanzaban estadios avanzados en el momento del diagnóstico.

Relación estadio-grado tumoral p=0.00		Grado tumoral		
		1	2	3
Estadio	T1a	49	17	6
	%	58.3 %	36.2 %	10.1 %
	T1b	25	21	14
	%	29.7 %	44.7 %	23.7 %
	II	1	3	12
	%	1.2 %	6.4 %	20.3 %
	III	7	2	19
%	8.4 %	4.2 %	32.2 %	
IV	1	3	5	
%	1.2 %	6.4 %	8.5 %	
Incompleto	1	1	1	
%	1.2 %	2.1 %	5.2 %	
Total		84	47	59
%		100.0 %	100.0 %	100.0 %

Tabla 4.54: Asociación de estadio y grado tumoral.

4.3. Análisis de la supervivencia global

De la muestra global de 212 casos, fallecieron 69 lo que supone un 32.5% de todas las pacientes. La mortalidad global de los 5 años estudiados es de 7.3 fallecimientos por cada 100000 habitantes/año.

Año	Población femenina	Muertes cáncer endometrio	Mortalidad [Fall./100000 hab]
2012	179075	12	6.7
2011	180402	11	6.1
2010	180685	20	11
2009	181096	14	7.7
2008	180526	8	4.4
2007	179754	14	7.8

Tabla 4.55: Mortalidad anual por cáncer de endometrio en la provincia de Salamanca 2007-2012.

Para el estudio de la supervivencia, la muestra seleccionada fue de 187 pacientes cuya supervivencia media fue de 44.77 meses con una desviación estándar de 21.6. Se analizaron las diferencias estadísticas de la mortalidad en los diferentes factores de riesgo, las circunstancias del diagnóstico y las características de los diferentes tumores que pueden influir en el pronóstico de nuestras pacientes.

4.3.1. Factores de riesgo

Edad

En nuestra serie, la edad se comporta como un factor de mal pronóstico con un HR de 1.067 y un IC al 95% de 1.038-1.097, por lo tanto estadísticamente significativo. Clasificamos a nuestras pacientes en 2 grupos, estableciendo el punto de corte en 65 años. De esta manera, las pacientes con una edad al diagnóstico por debajo de los 65 años, tuvieron una supervivencia media de 77.8 meses. Sin embargo, la supervivencia del otro grupo de edad fue 17 meses menor, con diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0.000).

Edad	Supervivencia media $p=0.00$			
	Meses	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
<65 años	77.852	3.251	71.479	84.225
≥ 65 años	60.792	3.500	53.932	67.653
Total	68.593	2.646	63.408	73.779

Tabla 4.56: Supervivencia global según grupos de edad.

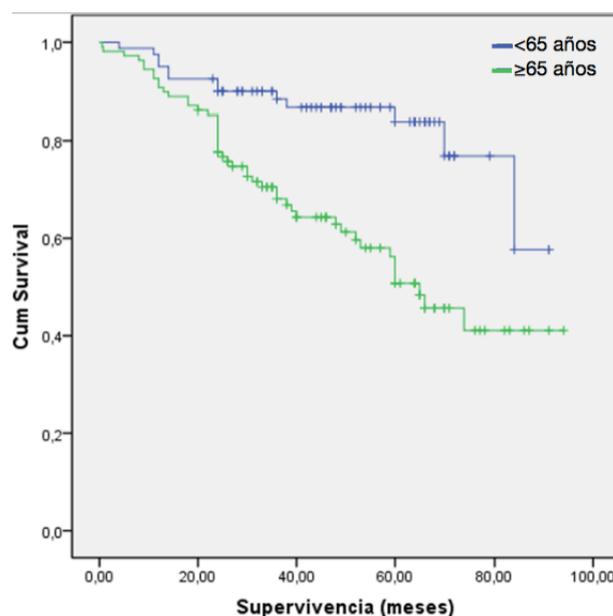


Figura 4.6: Curva de supervivencia global según grupos de edad.

HTA, DM y obesidad

En nuestra serie, 113 pacientes padecían hipertensión arterial, lo que supone un 53.3%. Estas pacientes hipertensas tuvieron una supervivencia media 14 meses menor que las pacientes no hipertensas. De esta forma, más del 50% de la muestra, tendría reducida su supervivencia en algo más de un año, por el hecho de tener hipertensión arterial. Estas diferencias son estadísticamente significativas con un p-valor de 0.008. Como se observa en la curva de supervivencia, es a partir de los 20 meses del diagnóstico cuando empiezan a observarse diferencias cada vez más notorias entre hipertensas y no hipertensas.

HTA	Supervivencia media p-valor=0.008			
	Meses	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	61.049	3.449	54.290	67.809
No	75.536	3.605	68.470	82.603
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.57: Supervivencia global según HTA.

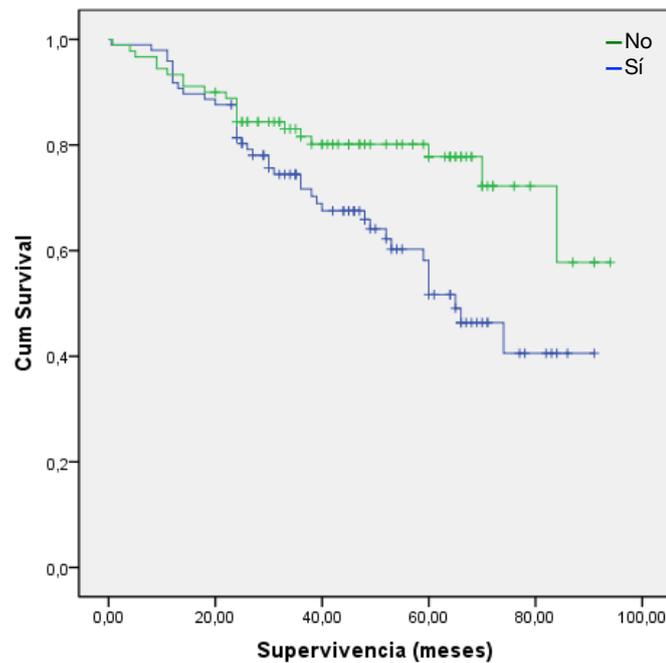


Figura 4.7: Curva de supervivencia global según HTA.

De las 212 pacientes de la muestra, tan sólo el 18.8% de ellas era diabéticas, posiblemente infradiagnosticadas. La diferencia en relación a la supervivencia, respecto a las no diabéticas fue de escasos 4 meses, y por tanto, no fue estadísticamente significativa (p-valor=0.365).

DM	Supervivencia media p-valor=0.365			
	Estimado	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	63.394	6.235	51.173	75.615
No	67.841	2.769	62.414	73.268
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.58: Supervivencia global según diabetes mellitus.

Aunque las 62 mujeres obesas de nuestra muestra presentan una supervivencia de 3 meses más que las pacientes con normopeso, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p-valor=0.340).

Obesidad	Supervivencia media p-valor=0.340			
	Estimado	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	70.318	4.593	61.316	79.320
No	67.123	3.143	60.693	73.283
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.59: Supervivencia global según obesidad.

Menopausia

El 90 % de las pacientes del estudio eran menopaúsicas y ven reducida su supervivencia en 3 meses respecto a las paciente con menstruaciones, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (p-valor=0.700). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre menopaúsicas y no menopaúsicas en relación al tipo tumoral.

Menopausia	Supervivencia media p-valor=0.698			
	Estimado	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	67.655	2.784	62.199	73.112
No	70.022	8.982	42.418	87.627
Total	68.002	2.682	62.745	73.259

Tabla 4.60: Supervivencia global según menopausia.

Tamoxifeno

Las pacientes que tienen como antecedente personal un cáncer de mama, fueron tratadas posteriormente con tamoxifeno. Se objetivó que estas pacientes presentaban una supervivencia media de 7 meses menos que el resto de las pacientes. A pesar de esta notable diferencia, debido al tamaño reducido de este subgrupo, un 5 % de la muestra global, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tamoxifeno	Supervivencia media p-valor=0.577			
	Estimado	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	62.333	11.951	38.909	85.758
No	69.110	2.706	63.806	74.414
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.61: Supervivencia global según tamoxifeno.

4.3.2. Diagnóstico

Grosor endometrial

El grosor endometrial medido ecográficamente en el momento de la primera consulta, también se comporta como un factor que influirá en la supervivencia global. El HR es de 1.026 con un IC al 95 % de 1.007-1.044 (p-valor=0.006). Por tanto, los tumores con un endometrio de mayor grosor tendrán una supervivencia menor.

Primera consulta en Urgencias

Un 45 % de todas las pacientes de la serie acudieron a urgencias, y por tanto es más probable que se diagnosticaran con mayor rapidez. Sin embargo, la supervivencia global disminuye en 21 meses si la paciente ha consultado en urgencias, de manera significativa con p-valor menor de 0.01.

Urgencias	Supervivencia media p-valor=0.000			
	Estimado	Error típico	Intervalo confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	55.659	4.077	47.667	63.650
No	76.762	2.822	71.231	82.292
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.62: Supervivencia global según consulta en Urgencias.

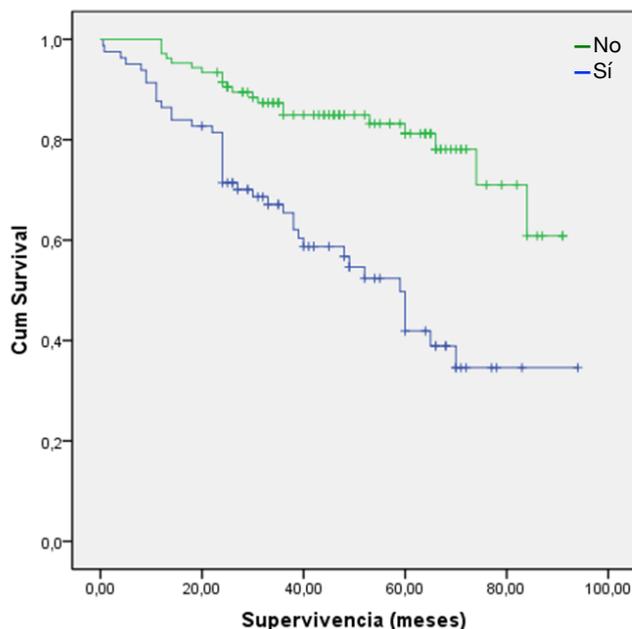


Figura 4.8: Curva de supervivencia global según consulta en Urgencias.

La relación de la supervivencia con la variable urgencias, viene condicionada por la vinculación de la variable urgencias con el tiempo diagnóstico. Como se muestra en la tabla, el tiempo diagnóstico varía 16 días en función de que la paciente consulte o no por urgencias, con diferencias significativas (p -valor=0.001). Por tanto, la relación de la variable tiempo diagnóstico con las otras dos (supervivencia global y urgencias), convierte al tiempo diagnóstico en un factor de confusión.

	Urgencias	N	Media	Desv. Estándar	Error típico
Tiempo Dx	Sí	74	28.46	39.186	4.555
	No	90	73.21	98.801	10.414

Tabla 4.63: Asociación del tiempo diagnóstico y la primera consulta en Urgencias.

Para explicar la paradójica relación de la variable urgencias con la supervivencia global, se analizó el grado tumoral en busca de respuestas. Según se observa en la tabla, el 62% de los tumores de las pacientes que fueron a urgencias en primera instancia corresponden a tumores indiferenciados (grado 3). Por el contrario, la mayoría de los tumores que no pasaron por urgencias eran de bajo grado. De esta manera las pacientes que acuden a urgencias presentan una menor supervivencia porque en nuestra muestra son más frecuentemente tumores de alto grado y por tanto de peor pronóstico, de manera significativa (p -valor=0.002).

p-valor=0.002		Grado			Total
		1	2	3	
Urgencias	Sí	27	18	36	81
	%	32.5 %	39.1 %	62.1 %	43.3 %
	No	56	28	22	106
	%	67.5 %	60.9 %	37.9 %	56.7 %

Tabla 4.64: Asociación de grado histológico y primera consulta en Urgencias.

Tiempo diagnóstico

El tiempo diagnóstico, según nuestro estudio, funciona como factor de confusión, lo que dificulta la interpretación a su vez de la variable urgencias. El HR resultante ha sido menor de 1 (HR=0.993) y el intervalo de confianza al 95 % (0.987 – 1.000) con p-valor=0.05. De esta forma, un retraso en el diagnóstico no se correspondería con una reducción de la supervivencia, por lo que se deduce que dicha variable es un factor de confusión para el estudio. Puesto que el intervalo de confianza incluye el 1, la relación del tiempo diagnóstico y la supervivencia global no es significativa.

Lugar

Al igual que ocurría con las diferencias en relación al tiempo diagnóstico, el lugar de procedencia de la paciente como muestra la gráfica sí que existen diferencias notables pero no estadísticamente significativas (p=0.298). Las pacientes de Béjar y Ciudad Rodrigo poseen una supervivencia de 10 meses más que aquellas que pertenecen al ámbito rural y 14 meses más que las que residen en zona urbana.

Lugar	Supervivencia p-valor=0.298			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Urbano	63.493	3.883	55.883	71.104
Rural	67.442	3.760	60.073	74.811
Béjar+C.Rodrigo	77.734	6.443	65.105	90.363
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.65: Supervivencia global según zona geográfica.

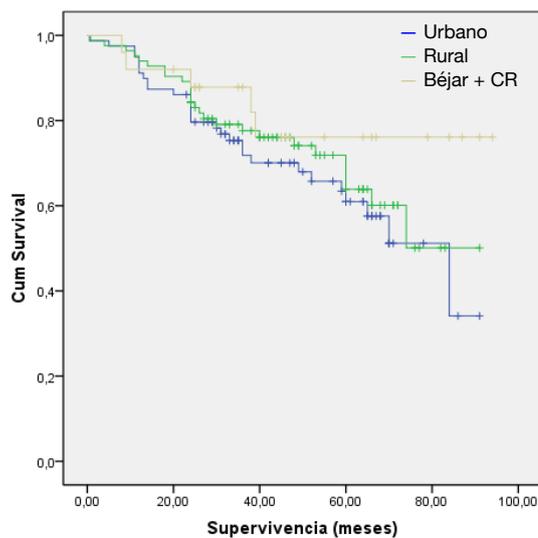


Figura 4.9: Curva de supervivencia global según zona geográfica.

4.3.3. Características tumorales

Tipo tumoral

El 76 % de los tumores estudiados correspondían a tumores tipo I y poseen una supervivencia media 76.5 meses. El 24 % restante eran tumores tipo II y tienen una supervivencia media de 44.7 meses. Como cabría esperar, los tumores tipo II poseen una supervivencia menor, en este caso de 31.8 meses menos que los de tipo I, con un p-valor=0.000.

Tipo tumoral	Supervivencia media p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Tipo I	76.539	2.706	71.235	81.843
Tipo II	44.733	5.054	34.827	54.639
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.66: Supervivencia global según tipo tumoral.

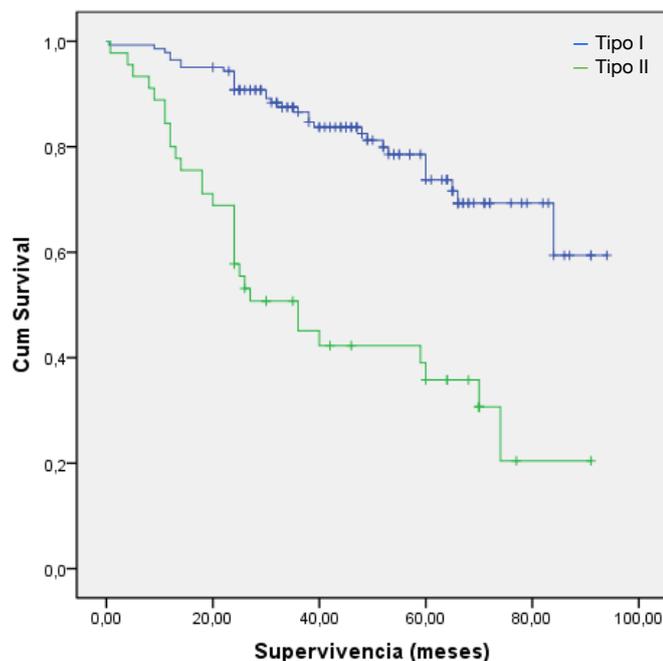


Figura 4.10: Curva de supervivencia global según tipo tumoral.

Grado tumoral

El 43.7 % de los tumores de la muestra fueron de grado 1, lo que supone una supervivencia media de 85.2 meses. Por su parte aquellos tumores moderadamente diferenciados que representan el 25 % de la serie, poseen una supervivencia media de 68.2 meses; mientras que los carcinomas de alto grado (30 %) ven reducida su supervivencia hasta los 42.9 meses. De esta forma, la tendencia es lineal como se muestra en la curva, en la misma proporción que aumenta el grado histológico disminuye la supervivencia, en un intervalo de 43 meses, con un p-valor=0.000.

Grado	Supervivencia media p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
1	85.211	2.562	80.189	90.232
2	68.176	4.934	58.504	77.847
3	42.888	3.895	35.254	50.522
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.67: Supervivencia global según grado histológico.

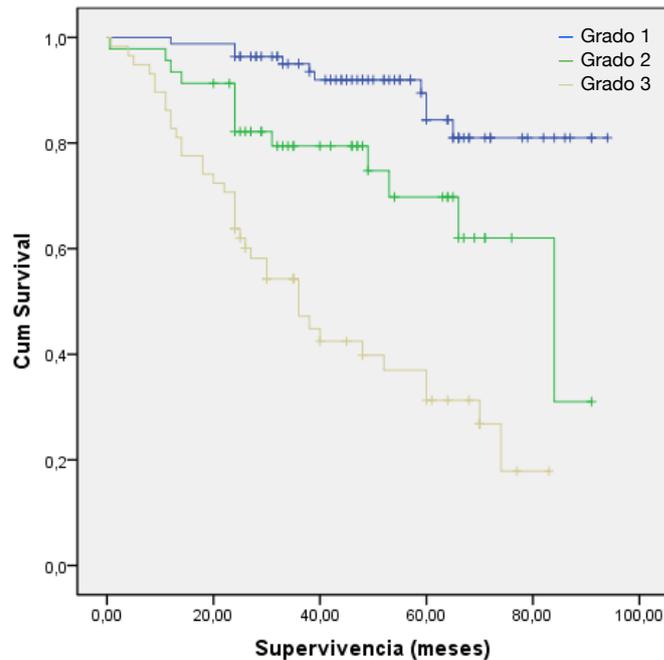


Figura 4.11: Curva de supervivencia global según grado histológico.

Estadio

Según lo esperado, la supervivencia disminuye de manera progresiva según progresa el estadio tumoral de las pacientes. Las diferencias entre la fase más precoz y un estado avanzado son muy marcadas, con 67 meses de vida entre ambas; lo que supone más de 5 años. Así las pacientes con afectación cervical (estadio II), tiene una supervivencia media de 55.5 meses, lo que supone una pérdida de 17 meses de vida respecto al estadio IB. Aquellas pacientes con ganglios positivos o la serosa infiltrada, poseen una supervivencia media de 35.4 meses, 20 meses menos que el estadio anterior. Los casos de estados avanzados tienen una esperanza de vida media inferior a 2 años (19 meses).

A pesar de encontrarse englobados en el estadio I, existen importantes diferencias en cuanto al pronóstico entre el T1a y el T1b. Mientras que en la fase más precoz del cáncer de endometrio se ha estimado una supervivencia media de 86.8 meses, en el segundo escalón de la progresión tumoral la supervivencia cae hasta los 73 meses. La infiltración miometrial mayor al 50 % supone una pérdida de un año en la supervivencia de la paciente.

Estadio	Supervivencia media p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
IA (T1a)	86.822	2.861	81.215	92.429
IB (T1b)	72.983	3.580	65.966	80.001
II	55.512	6.218	43.234	67.701
III	35.398	5.741	24.146	46.650
IV	19.333	3.878	11.732	26.935
Incompleto	29.000	10.392	8.631	49.369
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.68: Supervivencia global según estadiaje.

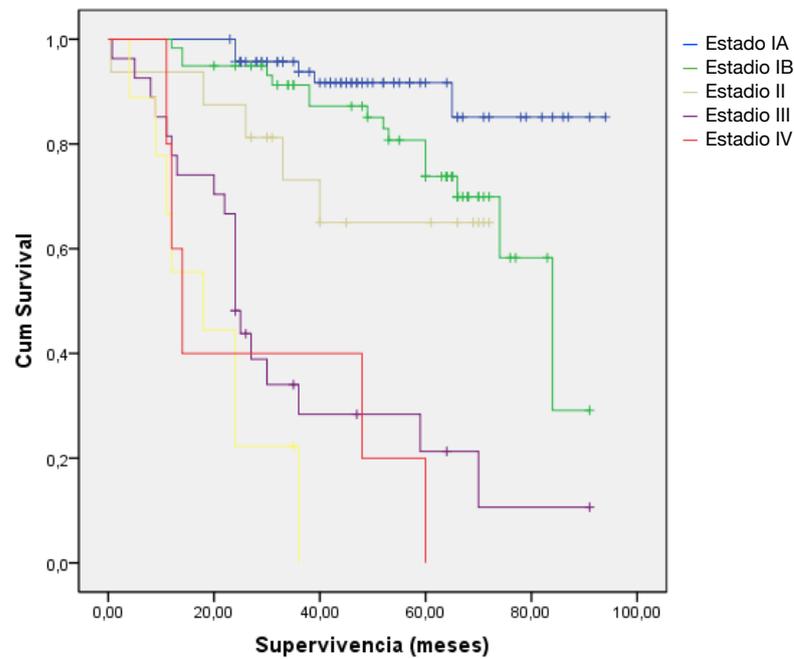


Figura 4.12: Curva de supervivencia global según estadio.

Estas diferencias en estadios precoces son más notorias si incluimos la edad como variable. Cuando el tumor infiltra más del 50 %, el hecho de que la paciente sea mayor de 65 años supone 5 años menos de supervivencia global. Además estas diferencias son estadísticamente significativas con un valor de p de 0.034.

Edad	Estadio I	Supervivencia global media p-valor=0.034			
		Meses	Error típico	Interv. Confianza 95 %	
				Lím. inferior	Lím. superior
≤65	T1a	82.667	1.318	80.083	85.251
	T1b	73.516	6.048	61.662	85.370
	Total	82.388	2.971	76.565	88.212
>65	T1a	82.481	4.716	73.238	91.723
	T1b	68.881	3.302	62.409	75.353
	Total	77.318	3.369	70.716	83.920

Tabla 4.69: Supervivencia global según edad y estadio I.

Si desglosamos las linfadenectomías realizadas en estadio T1B, según la edad de las pacientes, observamos que son aquellas mayores de 65 años las que proporcionalmente se someten a menos linfadenectomías, probablemente por patologías concomitantes que así lo impiden. Estos datos explicarían la repercusión de la variable edad sobre la supervivencia global del estadio T1B.

T1B	Total	Linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica	No linfadenectomía
≤65	22	13	9
>65	29	15	14

4.3.4. Tratamiento

Técnica quirúrgica

Aquellas pacientes no subsidiarias de tratamiento quirúrgico ven mermada su supervivencia hasta los 18 meses; mientras que aquellas pacientes que se someten a una intervención quirúrgica, aunque ésta sea incompleta, la supervivencia media alcanza los 71 meses.

Cirugía	Supervivencia global media (meses)			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	18.550	3.769	11.164	25.936
Sí	71.446	2.632	66.287	76.605
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.70: Supervivencia global según cirugía.

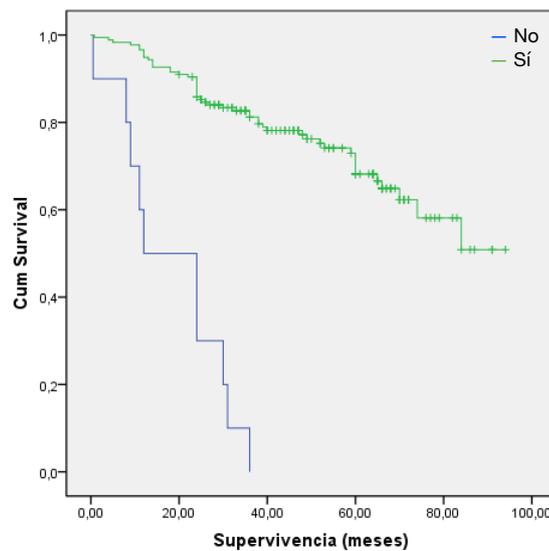


Figura 4.13: Curva de supervivencia global según cirugía.

Si desglosamos el procedimiento quirúrgico al que se somete cada paciente, la supervivencia varía con diferencias estadísticas significativas como se muestra en la tabla. La cirugía básica que supone una histerectomía con doble anexectomía tiene una supervivencia media estimada de 77.8 meses. Los procedimientos complementarios incluyen la linfadenectomía pélvica y/o paraórtica, y la omentectomía y/o apendicectomía en los casos indicados. Éste último grupo tiene una supervivencia media de casi 68 meses. Por último aquellas pacientes cuya cirugía resultó incompleta para su caso, la supervivencia media fue de 71.5 meses.

Procedimiento quirúrgico	Supervivencia media global p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Histerectomía + doble	77.873	3.162	71.675	84.072
Cirugía Compl.	67.985	4.197	59.758	76.212
Incompleta	47.187	8.441	30.643	63.731
Total	71.576	2.623	66.435	76.718

Tabla 4.71: Supervivencia global según procedimiento quirúrgico.

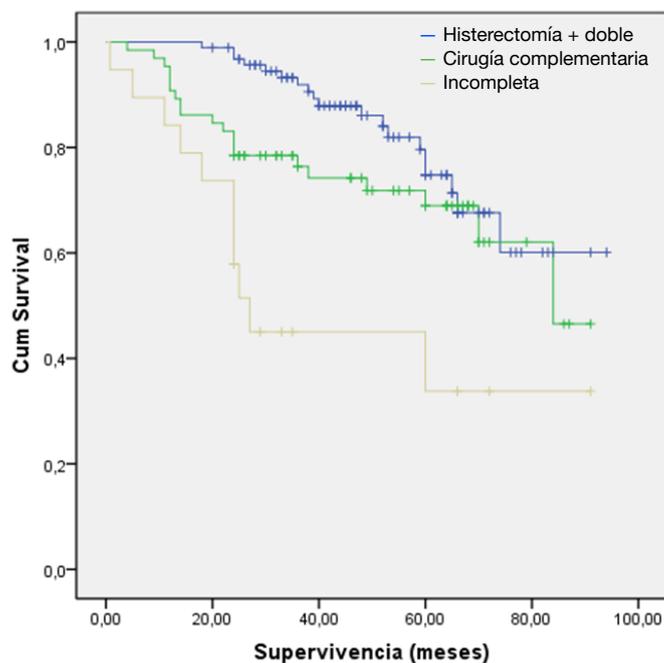


Figura 4.14: Curva de supervivencia global según procedimiento quirúrgico.

La cirugía, además de ser clave para un correcto estadiaje, también supone el primer escalón de tratamiento en la mayoría de los casos. Aquellas pacientes no subsidiarias de tratamiento o estadiaje quirúrgico ven reducida su supervivencia a poco más de año y medio (18.5 meses). Por el contrario, las pacientes de nuestro estudio que fueron sometidas a una cirugía óptima según su estadio, tuvieron una supervivencia media de 81.2 meses. Por otro lado, en las pacientes intervenidas insatisfactoriamente por diversos motivos explicados anteriormente, también se reduce su supervivencia a 45.6 meses, casi la mitad que las intervenidas de manera satisfactoria.

Categoría de cirugía	Supervivencia media (p-valor=0.000)			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	18.550	3.769	11.164	25.936
Subóptima	45.587	5.254	35.288	55.885
Controvertida	76.398	4.167	68.230	84.567
Óptima	81.293	2.886	75.635	86.950
Total	68.593	2.646	63.408	73.779

Tabla 4.72: Supervivencia global según categoría de cirugía.

Llama la atención la existencia de un punto de inflexión en la supervivencia a los 50 meses, en los que la cirugía óptima consigue mejores resultados a largo plazo. Sin embargo, a las pacientes que no se les hizo linfadenectomía a partir de esos 50 meses de supervivencia, la curva cae como se observa en la gráfica.

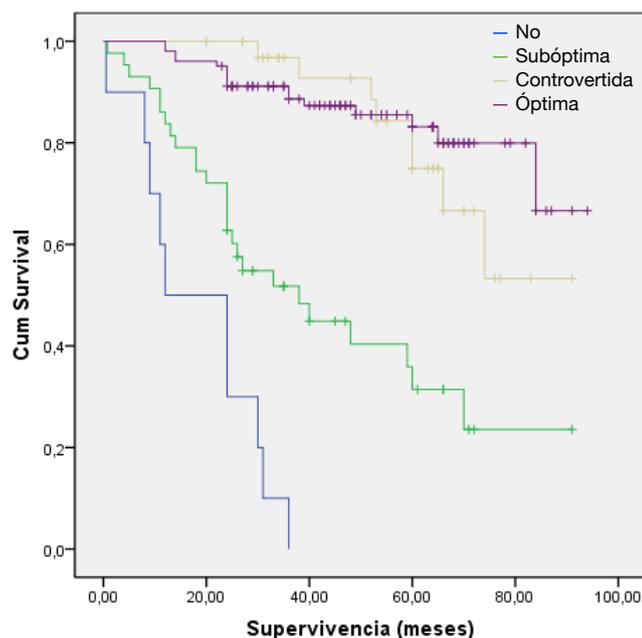


Figura 4.15: Curva de supervivencia global según categoría de cirugía.

Tratamiento adyuvante

El 56 % de nuestras pacientes recibió algún tipo de tratamiento adyuvante, lo que supone una supervivencia media de 56 meses para este grupo. Dicho grupo resulta muy heterogéneo, puesto que engloba estadios iniciales T1b que reciben braquiterapia coadyuvante

y estadios avanzados que reciben quimioterapia y radioterapia para citorreducción. El 44 % restante, que no precisó ninguna terapia posterior a la cirugía, presentó una supervivencia media de 84 meses, ya que se trataba de estadios muy precoces y por tanto con buen pronóstico.

Tto. Adyuvante	Supervivencia media p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	84.092	2.906	78.396	89.789
Sí	55.913	3.392	49.265	62.562
Total	68.453	2.654	63.251	73.655

Tabla 4.73: Supervivencia global según tratamiento adyuvante.

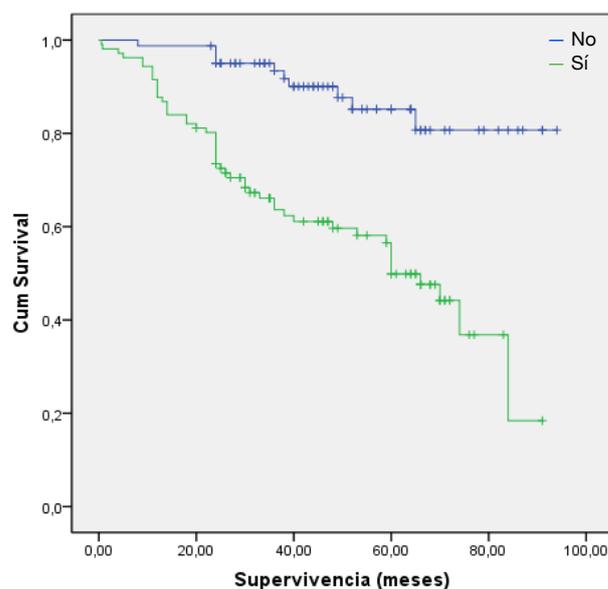


Figura 4.16: Curva de supervivencia global según tratamiento adyuvante.

4.3.5. Recidiva

El 18 % de las pacientes de la muestra presentó una recidiva durante los años de seguimiento del estudio. Dichas recidivas repercuten en la supervivencia, de manera estadísticamente significativa, reduciendo en 9 meses la supervivencia media, respecto a las pacientes que no sufren una recidiva. El intervalo de confianza oscila entre 2.41740 y 16.67799, con un p-valor=0.018.

Recidiva	N	Porcentaje	Supervivencia media (meses)
No	174	82.07 %	46.547
Sí	38	17.92 %	37.000

Tabla 4.74: Asociación entre supervivencia y aparición de recidiva.

4.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad viene determinada por el tiempo que transcurre desde el final del tratamiento óptimo hasta que la paciente sufre una recidiva o fallece. El tiempo medio de aparición de dicha recidiva es de 19.96 meses. De las 212 pacientes de la muestra global, 38 de ellas (17.9 %) recidivaron, de las cuales fallecieron un 71 % (27) durante el periodo estudiado.

		Mortalidad		Total
		Sí	No	
Recidiva	No	44	130	174
	Sí	27	11	38
Total		69	141	212

Tabla 4.75: Relación entre mortalidad y recidiva.

La mortalidad está íntimamente relacionada con la localización de la recidiva, como se ve en la tabla. Cuando la recidiva ocurre a nivel vaginal, la mortalidad supone un 36.4 %; mientras que una recidiva a distancia desencadena una mortalidad del 100 % de los casos durante los años estudiados.

		Mortalidad		Total
		Sí	No	
Recidiva	Vaginal	4	7	11
	Muñón cervical	2	2	4
	Vulvar	2	0	2
	Linfática	4	2	6
	Intraabdominal	9	0	9
	Extraperitoneal	6	0	6
Total		27	11	38

Tabla 4.76: Relación de la mortalidad según la localización de la recidiva.

El tratamiento recibido en un 70 % de los casos fue la quimioterapia, en un 14 % asociada a radioterapia pélvica y en un 7 % junto con exéresis quirúrgica. La braquiterapia, aunque es la técnica más empleada en el tratamiento adyuvante, a nivel de recidiva su utilización se limita a un escaso 3.4 %.

Tratamiento Recidiva	Frecuencia	%
Braquiterapia	1	3.4
Braquiterapia+RT	1	3.4
Cirugía	1	3.4
Quimioterapia	20	69
Quimioterapia+Radioterapia	4	13.8
Cirugía+Quimioterapia	2	6.9
Total	29	100

Tabla 4.77: Distribución de los tipos de tratamientos de las recidivas.

4.4.1. Factores de riesgo

Edad

El tiempo medio libre de enfermedad en aquellas pacientes menores de 65 años fue de 73 meses, mientras que en el grupo de mayores de 65 años este se redujo a 56 meses. Por tanto, la edad es un factor que influye en la supervivencia libre de enfermedad ya que se observaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0.001).

Edad	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.001			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
<65 años	73.084	3.662	65.906	80.261
≥65 años	55.767	3.687	48.540	62.993
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.78: Supervivencia libre de enfermedad según grupos de edad.

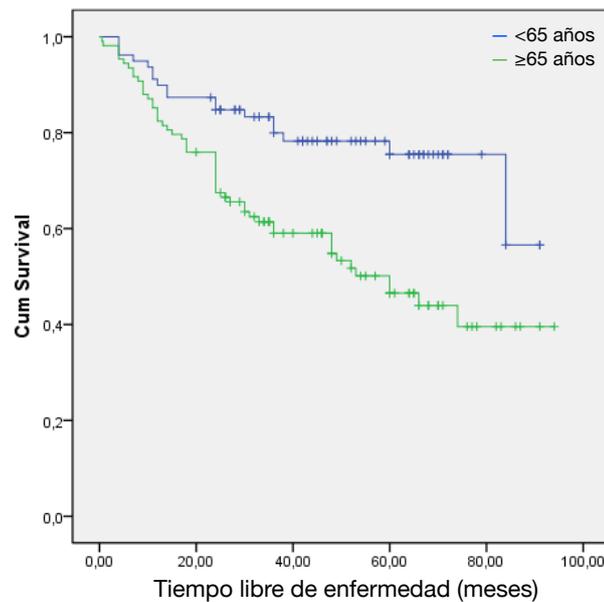


Figura 4.17: Curva de supervivencia libre de enfermedad según edad.

HTA, DM y Obesidad

Ninguna de las 3 variables resultó influir de manera estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la HTA provoca una disminución de casi 2 años en la supervivencia media libre de enfermedad, aunque no sea estadísticamente significativa por un estrecho margen de 0.07 de p-valor.

		Supervivencia media libre de enfermedad (meses)	IC 95 %	p-valor
HTA	Sí	57.46	50.15-64.76	NS (0.07)
	No	69.04	61.39-76.68	
DM	Sí	56.92	44.37-69.47	NS (0.26)
	No	63.3	57.44-69.17	
Obesidad	Sí	64.48	54.59-74.36	NS (0.54)
	No	62.55	56.03-69.06	

Tabla 4.79: Supervivencia media libre de enfermedad según factores de riesgo metabólico.

Menopausia

Las mujeres menopáusicas no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a las no menopáusicas, ya que sólo distan en 3 meses su supervivencia libre de carcinoma de endometrio.

Menopausia	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.678			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	62.553	2.976	56.721	68.386
No	65.408	9.355	47.072	83.745
Total	62.986	2.851	57.397	68.574

Tabla 4.80: Supervivencia media libre de enfermedad según menopausia.

Tamoxifeno

Al igual que la menopausia, el uso de tamoxifeno tampoco ha obtenido resultados significativos respecto a la supervivencia libre de enfermedad, con unos escasos 4 meses de diferencia frente a las no usuarias.

Tamoxifeno	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.790			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	60.111	13.188	34.262	85.960
No	64.018	2.879	58.375	69.662
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.81: Supervivencia media libre de enfermedad según tamoxifeno.

4.4.2. Diagnóstico

Grosor endometrial

Aquellos endometrio de mayor grosor, además de presentar menor supervivencia global, también presentarán mayor supervivencia libre de enfermedad con un HR=1.028, incluido en el IC 1.012-1.045 con p-valor=0.001.

Primera consulta en Urgencias

Las pacientes que acuden a Urgencias presentan una supervivencia libre de enfermedad 24 meses menor que aquellas que acuden a consulta ordinaria, con un p valor menor de 0.01. Al igual que ocurría con la supervivencia global, probablemente se relacione con el grado tumoral y no con el tiempo diagnóstico ya que éste no es un factor pronóstico significativo.

Urgencias	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Sí	50.483	4.223	42.207	58.760
No	74.069	3.189	67.819	80.320
Total	64.677	2.823	59.144	70.210

Tabla 4.82: Supervivencia libre de enfermedad según consulta en Urgencias.

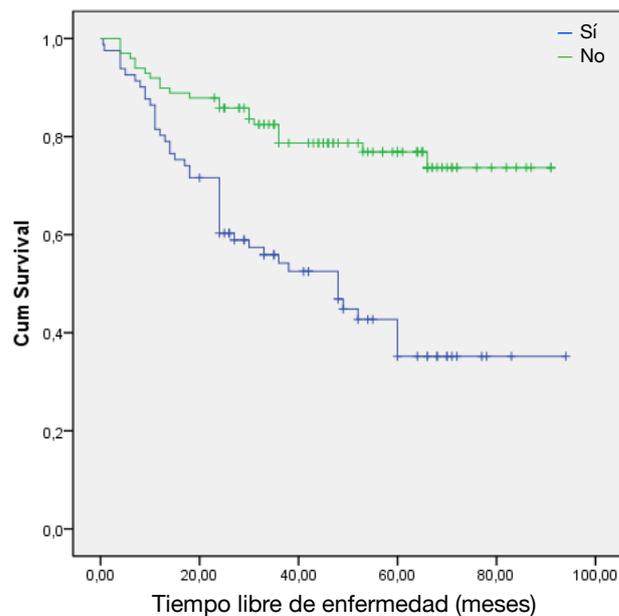


Figura 4.18: Curva de supervivencia libre de enfermedad según consulta en Urgencias.

Tiempo diagnóstico

El tiempo diagnóstico, en el caso de la supervivencia libre de enfermedad, no funciona como factor de confusión, ya que en este caso no resulta significativo (p -valor=0.09). El intervalo de confianza incluye el 1 con $HR=0.995$ (0.990-1.001) y por tanto no existe relación entre el tiempo que se tarda en diagnosticar el cáncer de endometrio y el tiempo de aparición de una recidiva posterior al tratamiento.

Lugar

Al igual que ocurre en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad no se ve afectada de manera estadísticamente significativa por el lugar geográfico de procedencia y consulta de la paciente con carcinoma de endometrio. Sin embargo, la oscilación en la media de supervivencia libre en el ámbito urbano y las zonas de Béjar y Ciudad Rodrigo supera el año de vida.

Lugar	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.170			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Urbano	59.155	4.143	51.034	67.275
Rural	60.916	4.034	53.009	68.824
Béjar+C.Rodrigo	77.803	6.479	65.104	90.502
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.83: Supervivencia media libre de enfermedad según zona geográfica.

4.4.3. Características tumorales

Tipo tumoral

Las diferencias descritas entre los cánceres de endometrio tipo I y tipo II, también se ven reflejadas en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad. El tiempo medio libre de enfermedad se reduce casi a la mitad en el caso de padecer un tumor no endometriode, exactamente a 38 meses. Estas diferencias son estadísticamente significativas con un p-valor de 0.000.

Tipo tumoral	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Tipo I	71.581	2.963	65.774	77.388
Tipo II	38.624	5.264	28.307	48.942
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.84: Supervivencia media libre de enfermedad según tipo tumoral.

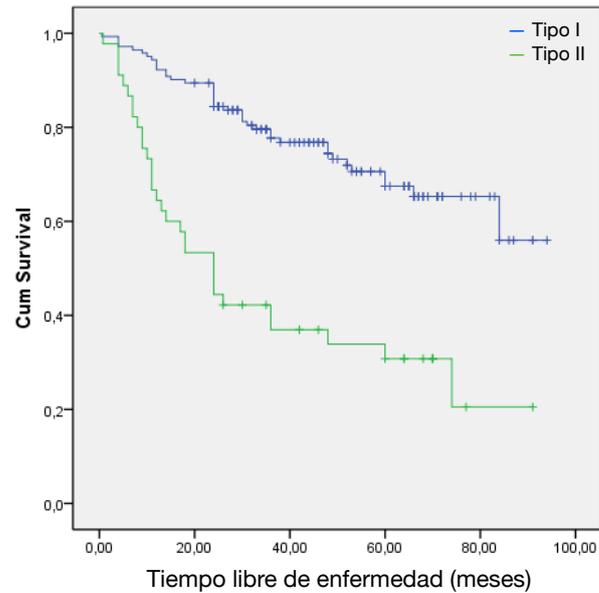


Figura 4.19: Curva de supervivencia libre de enfermedad según tipo tumoral.

Grado tumoral

Como se visualiza en la gráfica, la supervivencia libre de enfermedad para los grados tumorales 1 y 2 se distancia paralelamente, mientras que en los tumores de grado 3 el descenso es más brusco desde los primeros meses ya que el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad son 37 meses. Las diferencias son estadísticamente significativas con un p-valor de 0.000.

Grado	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Grado 1	79.991	3.135	73.846	86.135
Grado 2	63.046	5.265	52.727	73.366
Grado 3	37.493	4.160	29.338	45.647
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.85: Supervivencia media libre de enfermedad según grado tumoral.

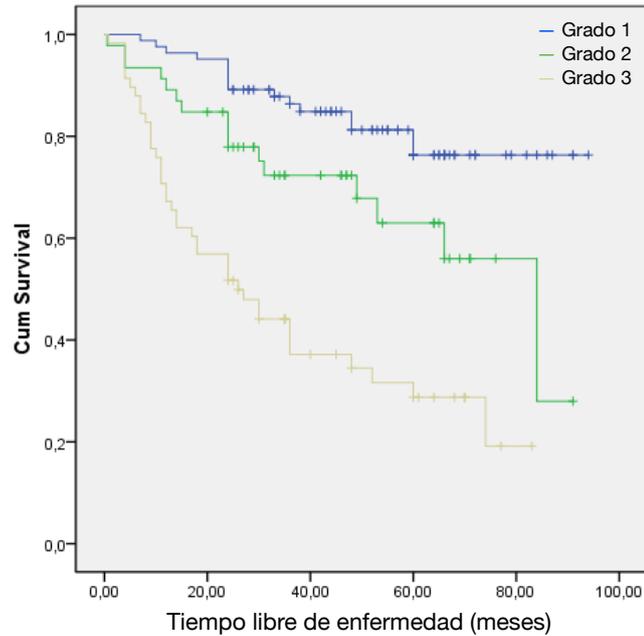


Figura 4.20: Curva de supervivencia libre de enfermedad según grado tumoral.

Estadio

La posibilidad de recidiva varía en función del estadio en el que se encuentra el tumor. Así, el 81% de los carcinomas en estadio III recidivaron durante el periodo analizado, frente al 11% de los tumores IA. El 50% de las pacientes diagnosticados en estadio II y el 34% de las diagnosticadas en estadio IB sufrieron una recidiva. Se excluyeron aquellas pacientes en estadio IV o con estadiaje incompleto puesto que ninguna de ellas alcanzó la remisión completa.

Estadio	Recidiva		Total
	Sí	No	
IA	8	63	71
IB	20	39	59
II	8	8	16
III	22	5	27

Tabla 4.86: Distribución de recidivas según estadio.

Estas diferencias se representan en la curva que se muestra a continuación con un intervalo de 20 meses de diferencia entre cada estadio, con p-valor de 0.000.

Estadio	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
IA	84.801	3.080	78.764	90.838
IB	68.031	3.967	60.256	75.807
II	43.289	7.363	28.857	57.721
III	26.491	5.446	15.818	37.165

Tabla 4.87: Supervivencia media libre de enfermedad según estadio.

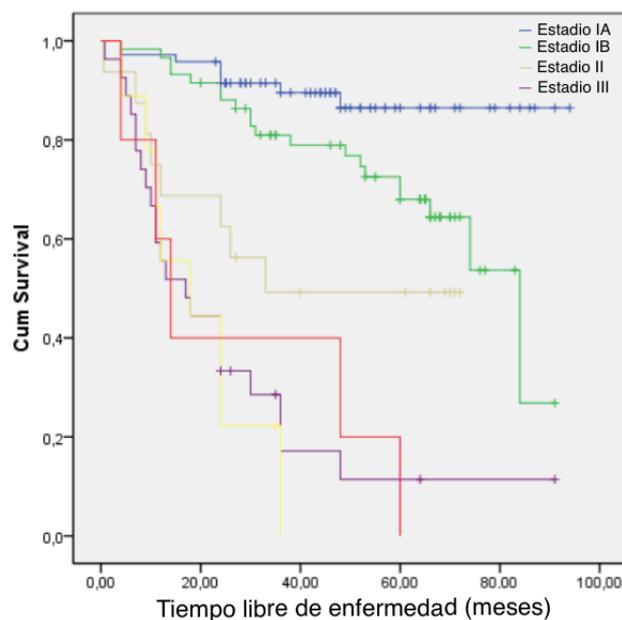


Figura 4.21: Curva de supervivencia libre de enfermedad según estadio.

4.4.4. Tratamiento

Técnica quirúrgica

Aquellas pacientes que no reciban tratamiento quirúrgico presentarán una recidiva casi 4 años antes que aquellas que sí se operen. El p-valor es de 0.00, por lo que estas diferencias en la supervivencia libre de enfermedad son significativas.

Cirugía	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	18.550	3.769	11.164	25.936
Sí	66.218	2.852	60.628	71.807
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.88: Supervivencia media libre de enfermedad según cirugía.

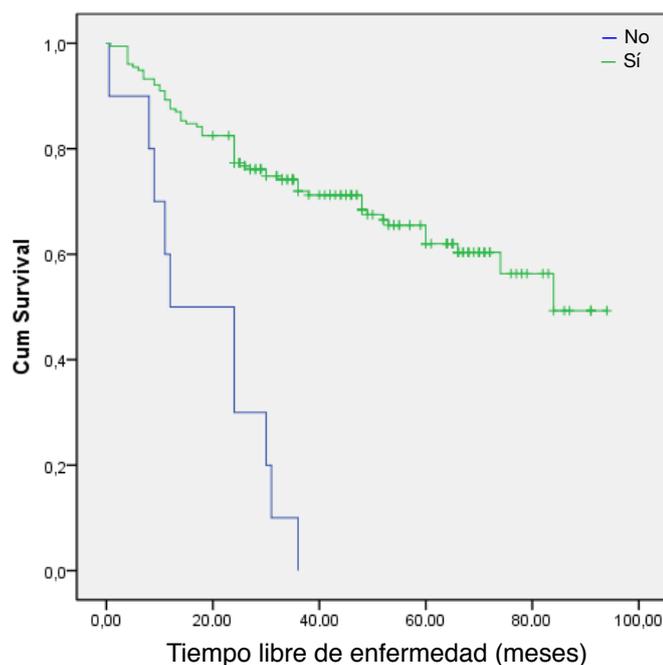


Figura 4.22: Curva de supervivencia libre de enfermedad según cirugía.

Proc. Quirúrgico	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
Histerectomía + doble	73.225	3.570	66.229	80.222
Cirugía complementaria	62.749	4.567	53.798	71.701
Incompleta	39.553	8.169	23.542	55.564
Total	66.218	2.852	60.628	71.807

Tabla 4.89: Supervivencia media libre de enfermedad según procedimiento quirúrgico.

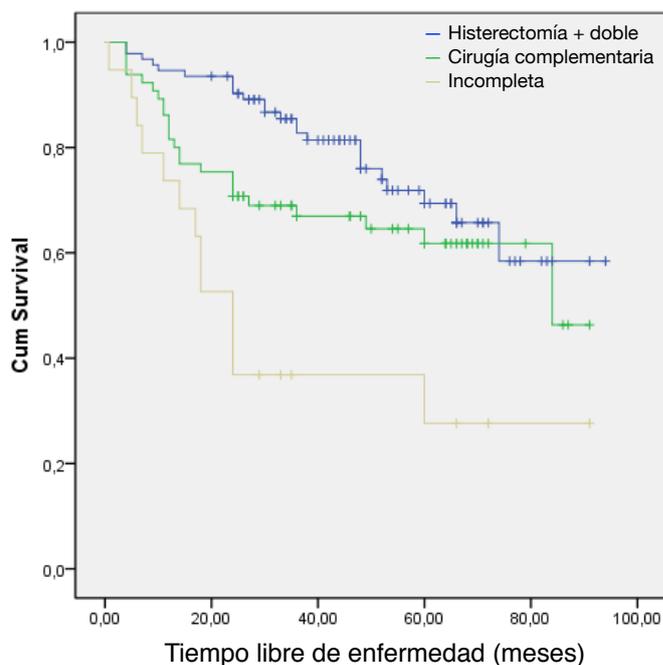


Figura 4.23: Curva de supervivencia libre de enfermedad según procedimiento quirúrgico.

Al igual que ocurría con la supervivencia global, a los 50 meses del diagnóstico se produce un punto de inflexión en el tiempo de recidiva que tienen las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía según lo indicado por algunos autores, y aquellas a las que no. De manera que existe una diferencia significativa de 10 meses en la supervivencia libre de enfermedad. Cuando la intervención resulta insatisfactoria, la recidiva aparece en un tiempo medio de 37.6 meses, lo que supone la mitad de tiempo que las pacientes intervenidas de manera óptima.

Categoría cirugía	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	18.550	3.769	11.164	25.936
Subóptima	37.666	5.265	27.347	47.985
Controvertida	68.979	5.327	58.537	79.420
Óptima	77.757	3.233	71.419	84.094
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.90: Supervivencia media libre de enfermedad según categoría de cirugía.

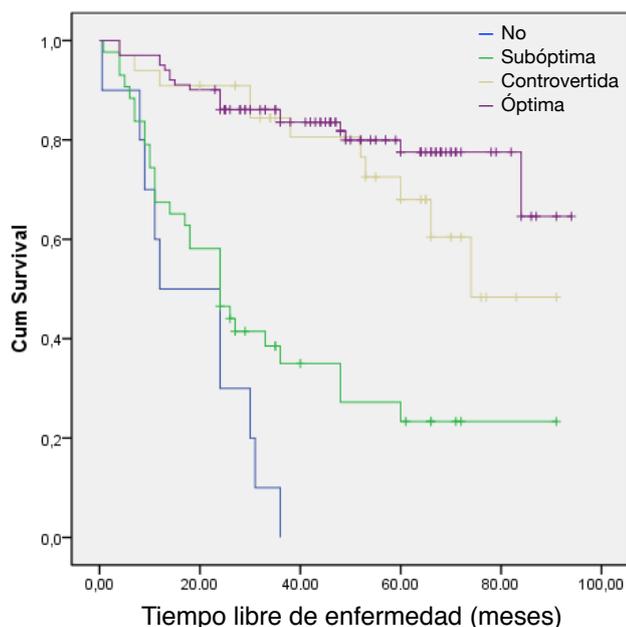


Figura 4.24: Curva de supervivencia libre de enfermedad según categoría de cirugía.

Tratamiento adyuvante

Con un p-valor de 0.000, y por tanto, con diferencias estadísticamente significativas, aquellos tumores en los que no estuvo indicado el tratamiento adyuvante tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 81.4 meses. Las pacientes que reciben tratamiento adyuvante presentan una supervivencia libre de enfermedad reducida a 49.3 meses por las características del tumor y no por el hecho en sí de recibir el tratamiento adyuvante.

Tto. Adyuvante	Supervivencia media libre de enfermedad p-valor=0.000			
	Estimado	Error Estándar	Interv. Confianza 95 %	
			Lím. Inferior	Lím. Superior
No	81.141	3.175	75.219	87.664
Sí	49.286	3.560	42.309	56.263
Total	63.508	2.824	57.974	69.043

Tabla 4.91: Supervivencia media libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.

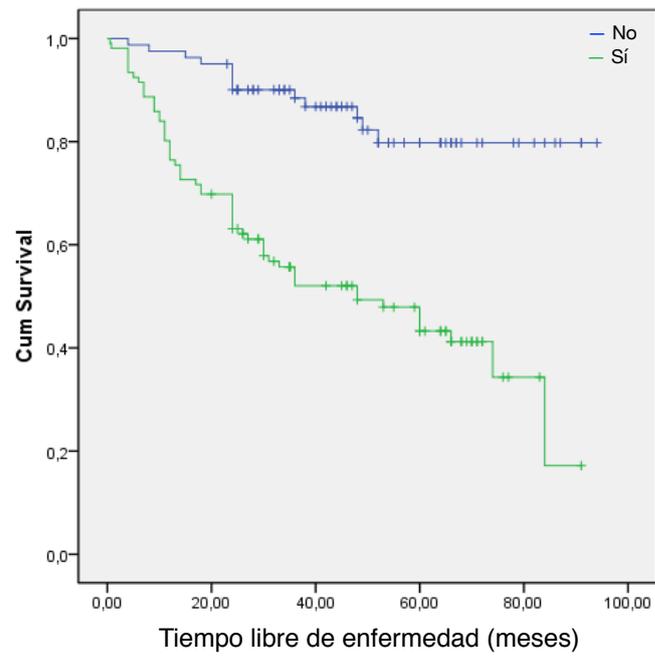


Figura 4.25: Curva de supervivencia libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.

4.4.5. Estudio multivariante

Análisis multivariante de supervivencia global - Tabla 4.26

Supervivencia global		Análisis UNIVARIANTE		Análisis MULTIVARIANTE	
Variable		SG media en meses (IC 95 %)	Sig.	HR	IC 95 %
Edad	<65 años	77.85 (71.48-84.23)	p=0.00	2.47	1.23-4.99
	≥65 años	60.79 (53.92-67.65)			
HTA	Sí	61.05 (54.29-67.81)	p=0.01	NS	-
	No	75.54 (68.47-82.60)			
DM	Sí	63.39 (51.73-75.62)	NS	-	-
	No	67.84 (62.41-73.27)			
Obesidad	Sí	70.32 (61.32-79.32)	NS	-	-
	No	67.12 (60.69-73.28)			
Tamoxifeno	Sí	62.33 (38.91-85.76)	NS	-	-
	No	69.11 (63.81-74.41)			
Menopausia	Sí	67.66 (62.20-73.11)	NS	-	-
	No	67.12 (60.93-73.28)			
Grosor endometrial	-	HR 1.03 (1.01-1.04)	p=0.01	NS	-
Tiempo diagnóstico	-	HR 0.99 (0.98-1.00)	p=0.05	-	-
1.ª Consulta Urgencias	Sí	55.66	p=0.00	-	-
	No	76.30			
Tipo tumoral	1	76.54 (71.24-81.84)	p=0.00	NS	-
	2	44.73 (34.83-54.64)			
Grado tumoral	1	85.21 (80.19-90.23)	p=0.00	Ref.	
	2	68.18 (58.50-77.85)		2.86	1.06-7.44
	3	42.88 (35.25-50.52)		3.73	1.90-4.99
Estadios	IA	86.82 (81.22-92.43)	p=0.00	Ref.	
	IB	72.98 (65.97-80.00)		1.36	0.44-4.21
	II	55.51 (43.23-67.70)		2.71	0.67-10.95
	III	35.40 (24.15-46.65)		7.53	2.37-23.95
	IV	19.33 (11.73-26.94)		11.35	2.82-45.63
	Incompleto	29.00 (8.63-49.37)		7.51	1.65-34.29
Categoría quirúrgica	No	18.55 (11.16-25.94)	p=0.00	NS	-
	Subóptima	45.59 (35.29-55.86)			
	Controvertida	76.40 (68.23-84.57)			
	Óptima	81.29 (75.64-86.95)			
Tratamiento adyuvante	Sí	55.91 (49.27-62.56)	p=0.00	-	-
	No	84.09 (78.39-89.79)			

En el análisis multivariante de la SG se incluyeron las siguientes variables: edad mayor o menor de 65 años, HTA, grosor endometrial, tipo tumoral, grado tumoral, estadio tumoral y categoría quirúrgica. Se escogió este modelo por ser el más representativo de toda la muestra. No se incluyeron las variables que no resultaron significativas en el análisis uni-

variante ni aquellas que pudieran estar íntimamente relacionadas con las otras variables predictoras incluidas.

Análisis multivariante de supervivencia libre de enfermedad - Tabla 4.27

Supervivencia libre de enfermedad		Análisis UNIVARIANTE		Análisis MULTIVARIANTE	
Variable		SG media en meses (IC 95 %)	Sig.	HR	IC 95 %
Edad	<65 años	73.08 (65.91-80.26)	p=0.01	1.792	1.00-3.21
	≥65 años	55.77 (48.54-62.99)			
HTA	Sí	57.46 (50.15-64.76)	NS	NS	-
	No	69.04 (61.39-76.68)			
DM	Sí	56.92 (44.37-69.47)	NS	-	-
	No	63.30 (57.41-69.17)			
Obesidad	Sí	64,48 (54,59 - 74,36)	NS	-	-
	No	62.55(56.03-69.06)			
Tamoxifeno	Sí	60.11 (34.26-85.96)	NS	-	-
	No	64.02 (58.38-69.66)			
Menopausia	Sí	62.55 (56.72-68.39)	NS	-	-
	No	67.12 (60.93-73.28)			
Grosor endometrial	-	HR 1.03 (1.01-1.05)	p=<0.01	-	-
Tiempo diagnóstico	-	HR 0.99 (0.99-1.00)	NS	-	-
1.ª Consulta Urgencias	Sí	50.483	p<0.00	-	-
	No	74.069			
Tipo tumoral	1	71.58 (65.77-77.39)	p<0.01	NS	-
	2	38.62 (28.31-48.94)			
Grado tumoral	1	79.99 (73.85-86.14)	p<0.01	Ref.	
	2	63.05 (52.78-73.37)		2.12	0.97-4.64
	3	37.49 (29.34-45.65)		2.89	1.28-6.52
Estadios	IA	84.80 (78.76-90.84)	p<0.01	Ref.	
	IB	68.01 (60.26-75.81)		2.25	0.91-5.58
	II	43.29 (28.86-57.72)		5.27	1.76-15.79
	III	26.49 (15.82-37.17)		13.92	5.82-33.29
Categoría quirúrgica	No	18.55 (11.16-25.94)	p<0.01	NS	-
	Subóptima	37.66 (27.35-47.99)			
	Controvertida	68.98 (57.54-79.42)			
	Óptima	77.76 (71.42-84.09)			
Tratamiento adyuvante	Sí	49.89 (42.31-56.26)	p<0.01	-	-
	No	81.44 (75.22-87.66)			

En el análisis multivariante de la SLE se incluyeron las mismas variables que para la SG: edad mayor o menor de 65 años, HTA, grosor endometrial, tipo tumoral, grado tumoral, estadio tumoral y categoría quirúrgica. Siguiendo la misma metodología, aunque con la salvedad de que sólo incluimos hasta el estadio III, puesto que los estadios IV o los estadificados de manera incompleta no alcanzan la remisión tumoral total.

5. Discusión

5.1. Análisis general

Según nuestro estudio, la población femenina de la provincia de Salamanca entre los años 2007-2012 posee una incidencia media de cáncer de endometrio de 24.5 por cada 100000 mujeres/año. Dicha incidencia se sitúa 7 puntos por encima de la media española estimada en 17.4 por 100000 mujeres/año. Hay que tener en cuenta que los datos nacionales se obtienen de la Red Española de Registro de Tumores (informe REDECAN 2014 [212]), a la que tan sólo 15 provincias aportan información, y ninguna de ellas pertenece siquiera a nuestra comunidad autónoma. En el informe REDECAN mencionado, las provincias de Albacete (10.5 por 100000) y Canarias (10.9 por 100000) presentaron las tasas más bajas registradas y las mayores en Murcia (15.9 por 100000) y Granada (15.4 por 100000); aunque Salamanca se encontraría notablemente por encima de dichas cifras.

Si lo comparamos a la incidencia media de 10.9/100.000 de los países desarrollados según la OMS, la incidencia salmantina se sitúa muy por encima. En el año 2009 tuvo lugar la incidencia máxima de 31 casos/100000, muy próxima a los EE.UU. que es el país con mayor incidencia mundial, con una tasa de 31.5. Sin embargo, en relación al resto de países de Europa Sur, los datos son similares con tan solo 5 décimas de diferencia [213].

La distribución geográfica de las neoplasias endometriales dentro de la provincia de Salamanca es proporcional al volumen poblacional de cada región; salvo en Béjar, donde con un 4.3% de la población, se diagnosticaron el 7.5% de los tumores, casi el doble de lo esperado (Tabla 4.2).

5.1.1. Factores de riesgo

La **edad** media de las pacientes del estudio es de 67.89 años, seis años más elevada que lo publicado en la bibliografía, probablemente debido al envejecimiento de la población de la provincia. Tan sólo un 3.8 % de las pacientes tenían menos de 50 años, un porcentaje menor del publicado por Soliman [3]. De las pacientes más jóvenes de la muestra, tan solo el 50 % eran nuligestas y menopaúsicas. Llama la atención que entre las décadas 50-60 y 60-70 años, se diagnostiquen el 20 % de manera homogénea; y sin embargo, a partir de los 75 años se diagnosticaron el mayor porcentaje, un 30 %.

La edad varía según la zona geográfica con diferencias estadísticamente significativas; de manera que en Ciudad Rodrigo y Béjar la media de edad se encuentra en 71 años, 4 años superior a la media de la provincia. En Salamanca capital, en cambio, la media desciende a 65 años.

El 51 % de nuestras pacientes eran mayores de 65 años y tan sólo el 3.8 % eran menores de 50 años. Por tanto, nuestra población no es superponible a la publicada por Lachance, el cual presentó un 15 % de pacientes menores de 45 años y un escaso 38 % de tumores endometriales mayores de 65 años [5].

La **obesidad** es un factor de riesgo presente en el 30 % de nuestras pacientes, 9 puntos por encima de la media española que según el Instituto Nacional de Estadística es de 21.7 %. El IMC de las mujeres mayores de 55 años fue de 32.10, inferior a las pacientes más jóvenes cuyo IMC fue de 39.63. Estos resultados concuerdan con el estudio noruego [9] donde demostraron la relación lineal entre el IMC y el riesgo de padecer cáncer de endometrio y su relación con la edad. En aquellas mayores de 55 de edad, el impacto de la obesidad era menor que en el grupo de mujeres más jóvenes, al igual que ocurre en nuestra población a estudio.

En España, según la Fundación para la **Diabetes** y la Sociedad Europea de Diabetes, casi el 30 % de las mujeres mayores de 60 años son diabéticas. Este dato contrasta con el escaso 18.8 % de diabéticas de nuestro estudio, probablemente infradiagnosticadas o que no han sido recogidas en la historia clínica. En la región de Ciudad Rodrigo, sin embargo, la frecuencia se aproxima más al dato nacional.

Según los estudios realizados sobre riesgo cardiovascular de Castilla y León se estima que

un 38.77% del total de la población castellanoleonesa mayor de 15 años es hipertensa, y este porcentaje asciende a 40-50% por encima de los 60 años [19]. Dichos resultados se corresponden con los obtenidos en nuestro estudio donde el 82% de nuestras pacientes con cáncer de endometrio son mayores de 60 años y padecen HTA un 50% de ellas. Este porcentaje es superior en zonas rurales (57%) asociado probablemente al mayor número de pacientes obesas que existe en los pueblos salmantinos.

Analizando los tres factores de riesgo metabólicos (HTA, DM y obesidad) un tercio de la muestra estará libre de dichas patologías, y tan solo un 6% presentaran todos ellos. La hipertensión en el contexto de una obesidad es la asociación más frecuente (19.3%) seguida del binomio hipertensión-diabetes en un 14% de los casos. Estos datos concuerdan con el estudio sueco de Weiderpass [21], donde demostraron que la hipertensión sólo aumentaba el riesgo relativo de cáncer de endometrio de aquellas mujeres obesas [20].

Respecto a la **paridad**, últimamente no se postula como factor de riesgo para cáncer de endometrio ya que las causas de nuliparidad son variadas: abortos de repetición, esterilidad primaria, o simplemente la anticoncepción. El perfil de paridad de las pacientes de nuestra muestra sigue esa tendencia actual, puesto que un escaso 16.6% eran nuligestas [23].

Otros factores de riesgo clásicos son la menarquia precoz y la **menopausia** tardía; sin embargo, fueron datos de muy difícil acceso ya que la menarquia se recogió en contadas ocasiones en las historias clínicas, y la edad de la menopausia se registró en un 75% de la muestra (158). El 14% de dichas pacientes tuvieron menstruaciones hasta pasados los 55 años, y de ellas, el 82% desarrollaron carcinomas tipo 1 y el 18% tipo 2.

En nuestra muestra más del 50%(13) de las pacientes con menopausia tardía desarrollaron el tumor a partir de los 65 años, acorde a lo publicado en el estudio de 2010 [28] donde demostraron que la menopausia tardía suponía un mayor riesgo para mujeres mayores de 65 años (RR 2.4).

Otra circunstancia asociada a favorecer un ambiente hiperestrogénico es la toma de algún **tratamiento hormonal** que aumente de manera exógena el nivel de estrógenos. Puesto la planificación familiar es llevada a cabo en un centro de planificación específico y en algunos centros de atención primaria y, además, posee historias clínicas propias, ha sido imposible recopilar información acerca de la toma de anticonceptivos orales. Este tipo de información, así como el tratamiento hormonal sustitutivo, tampoco han sido recogidos en

la mayoría de los casos como antecedentes personales ginecológicos de las pacientes. Sería recomendable investigar más detalladamente sobre la historia personal de las pacientes y recoger todo tipo de información. Sin embargo, en muchos casos son mujeres de edad avanzada, lo que dificulta la anamnesis, así como la gran carga asistencial de las consultas, que nos obliga a dirigir la anamnesis a la parte oncológica por la que se deriva.

Un subgrupo de pacientes que se encuentra en un seguimiento estricto y bien controlado son aquellas que tras un cáncer de mama están o han sido tratadas con **tamoxifeno**. En este estudio suponen un 6 % de toda la muestra y el 90 % de ellas eran mayores de 50 años con una media de 70 años. El RR para cáncer de endometrio en mayores de 50 años asciende a 3.32 y persiste después de la suspensión del tamoxifeno, según un metanálisis de 20000 mujeres [40]. Esto explicaría que todos los casos de nuestro estudio hubieran pasado la década de los 50 años, con una media de edad tan elevada como son los 70 años.

Con la excepción de un caso, el resto debutaron con metrorragia y un grosor endometrial medio de 20.5 mm, lo que permite un diagnóstico rápido ante la aparición de la sintomatología. Además, el 64 % de las pacientes desarrollaron un carcinoma de endometrio tipo I, que dada su lenta progresión permitió que se diagnosticaran en estadios I-II más del 60 %.

El efecto del tamoxifeno sobre el endometrio se asocia con activación de protooncogenes y mutaciones diversas en varios oncogenes que desembocarán en un carcinoma endometrial tipo 1 en un primer tiempo. Sin embargo, a largo plazo estas mutaciones desembocarán en un carcinoma endometrial tipo 2, como ha quedado demostrado en nuestro estudio. Las mujeres tratadas con tamoxifeno que desarrollaron tumores endometriales tipo 1 tienen una media de edad de 52.7 años, mientras que las que desarrollaron tumores tipo 2 poseen una edad media de 82 años [41].

Puesto que, como se ha comentado en el párrafo anterior, el diagnóstico es rápido y en estadios precoces, es lógico que los tumores tipo 1 sean los más frecuentes en la muestra. Este dato contrasta con la distribución del grado histológico de estos tumores, donde el 57 % corresponde a un alto grado a pesar de la mayoría de tumores tipo 1. Afortunadamente, gracias al seguimiento exhaustivo que se hace de estas pacientes, más de 60 % se diagnosticaron en estadios I y II.

Todos los tumores endometriales de este subgrupo de pacientes, como cabría esperar,

presentaron receptores de progesterona, y la mayoría, también receptores estrogénicos. El perfil hormonal del cáncer de mama inicial es el que marca la indicación del tratamiento con tamoxifeno; por lo que es lógico pensar que el tumor endometrial que se desarrolle a posteriori presente el mismo perfil. Respecto al resto de biomarcadores, no presentaron ninguna de las mutaciones estudiadas.

Además del cáncer de mama, las neoplasias de colon también se asocian al cáncer endometrial; y representa el segundo puesto en frecuencia en las pacientes de la muestra. A estas pacientes se las remite a la consulta de consejo genético para el estudio de síndrome de Lynch; sin embargo, debido a la dilación de los resultados, en el momento de finalización del estudio no se disponía de datos concluyentes. El tercer tumor en frecuencia fue el carcinoma urotelial, también asociado al síndrome de Lynch anteriormente mencionado. Los casos puntuales encontrados de linfoma no hodgkin y de carcinoma de parótida, estaban asociados a un tercer tumor de otra localización, por lo que hace sospechar de algún síndrome tumoral no diagnosticado. Un dato que se nos escapa es el desarrollo de segundos tumores postradioterapia, debido a que el tiempo de seguimiento del estudio han sido 5 años y suele ser insuficiente para el estudio de ese tipo de tumores.

Otra información importante de la que no disponemos, son los antecedentes familiares oncológicos de nuestras pacientes, ya que no se ha registrado en la historia clínica. Hay que concienciar a todo el equipo facultativo, especialmente a los ginecólogos en formación, para intentar recoger la mayor cantidad de información clínica en la anamnesis realizada en consulta. La elaboración de una historia clínica completa orienta el diagnóstico, mejora la asistencia y facilita los estudios de investigación posteriores.

5.1.2. Diagnóstico

Debido a que el síntoma principal es la **metrorragia** y la mayoría de las pacientes son menopaúsicas, el sangrado funciona como signo de alarma por el que consultan. En nuestro estudio el 93 % de las pacientes debutaron con metrorragia. Llama la atención la diferencia en el tiempo que transcurre desde que aparece el primer sangrado, hasta que consultan por primera vez, según las pacientes residan en Salamanca capital donde tardan 75 días de media; o residan en el medio rural tardando el doble (150 días) en consultar. Esta oscilación puede deberse a la percepción del sangrado como signo de alarma en el ámbito urbano, mientras que en el ámbito rural consultan con menos premura, superando los 11

meses.

Algunas patologías uterinas pueden causar sangrado uterino anómalo y retrasar el diagnóstico, como miomas submucosos presentes en el 4 % de la muestra, o pólipos endometriales (18 %) o cervicales (6 %). Si la paciente es diagnosticada previamente de un pólipo endometrial, lo que ocurre en casi un 20 % de los casos, puede no percibir el sangrado como un signo de alerta, y por tanto, no consultar. En el caso de los pólipos cervicales, por ejemplo, pueden interpretarse como causantes de la metrorragia, especialmente en los casos de endometrios de escaso grosor ecográfico.

El **grosor endometrial** medido ecográficamente resulta, por tanto, un dato importante a tener en cuenta. En nuestro estudio, la ecografía transvaginal se realizó en el 100 % de los casos, como prueba de imagen para una primera valoración del endometrio; aunque en el caso de las mujeres premenopáusicas, desconocemos en qué fase del ciclo menstrual fueron realizadas dichas ecografías. En las pacientes no menopáusicas que desarrollaron carcinoma endometrial, se describió un grosor endometrial medio de 14.53 mm, valor justo en el límite en el que está indicado realizar pruebas complementarias según el protocolo de la SEGO (87). En el caso de las pacientes menopáusicas, el grosor endometrial osciló entre 3 y 79 mm. El punto de corte más aceptado por los expertos, para indicar pruebas complementarias, son los 5 mm; y tan sólo 5 pacientes de nuestro estudio presentaron un endometrio menor de 5mm. En ese pequeño subgrupo de pacientes se continuó el estudio endometrial debido a la sintomatología de metrorragia.

Una vez establecida la sospecha de neoplasia endometrial, bien clínica o ecográficamente, estará indicado realizar una prueba complementaria para obtener una biopsia de tejido endometrial. La elección del **método diagnóstico** va a depender, en un primer momento, de los recursos de los que se disponga; por ejemplo, en consulta ambulatoria en centros periféricos se recurre con frecuencia al aspirado endometrial debido a su fácil accesibilidad. La clínica de la paciente también va a condicionar el método, ya que si el sangrado es incoercible habrá que realizar un legrado ginecológico urgente, como ocurrió en el 10.8 % de nuestra muestra. Las características de cada mujer, las características técnicas del aparataje, la infraestructura de cada hospital y la pericia del ginecólogo van a determinar que la histeroscopia se realice en consulta o en quirófano. En nuestro medio, el 35 % de las pacientes fueron diagnosticada mediante histeroscopia ambulatoria, cumpliendo con los protocolos internacionales que establecen esta prueba como método princess para la valoración endometrial. (92) Tan sólo el 11.3 % de las histeroscopias tuvieron que realizarse

de manera quirúrgica con anestesia, lo que demuestra la habilidad del especialista y agiliza el diagnóstico. A un 32.5 % se le realizó un aspirado con resultado anatomopatológico de neoplasia endometrial, bien en el centro de salud o en urgencias. En ocasiones, un resultado negativo o no concluyente del aspirado, es el paso previo hacia una histeroscopia.

También es posible un hallazgo casual del carcinoma endometrial, como ocurrió en un 8 % de los casos de nuestro estudio. Un tercio de esas pacientes era asintomáticas, por lo que no se sospechó un carcinoma en primer momento. En los otros casos, la metrorragia se asoció posiblemente a la ulceración del útero prolapsado ya que se trataban de histerectomías vaginales; y en los otros 4 casos restantes, se asoció a una hemorragia disfuncional al tratarse de mujeres no menopaúsicas.

Otro factor a considerar en el proceso del diagnóstico, es el ámbito sanitario donde acude la paciente. Dependiendo de los recursos de cada lugar, y la posibilidad de solicitar pruebas específicas, el método variará en función del ámbito geográfico donde la paciente sea atendida. Como vemos en la Tabla 4.14, el método diagnóstico del ámbito urbano coincide casi en su totalidad con el ámbito rural, ya que estas últimas son derivadas a atención especializada directamente. Lo mismo ocurre en núcleos poblacionales como Ciudad Rodrigo y Béjar donde existen consultas especializadas de ginecología.

Sin embargo, donde residen las diferencias es en el tiempo que transcurre desde la primera consulta hasta que se constata anatomopatológicamente el adenocarcinoma de endometrio, con una media de 54.5 días. Dicho **tiempo diagnóstico** se verá influenciado por el método utilizado, el lugar de procedencia de la paciente y dónde realiza la primera consulta en atención primaria o en urgencias. Según nuestro estudio, el método diagnóstico más rápido es el legrado, 30 días, ya que se realiza en la mayoría de los casos de manera urgente; seguido de cerca por el aspirado con 39 días, puesto que se puede realizar en la primera consulta o en el mismo servicio de urgencias. Las histeroscopias diagnósticas y quirúrgicas ascienden a un tiempo de diagnóstico por encima de los 2 meses, debido a la infraestructura que requieren y la lista de espera puesto que son pruebas invasivas. Estos datos se describen en la Tabla 4.15, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0.04).

Otro factor importante en el tiempo que se tarda en diagnosticar la neoplasia endometrial es la procedencia geográfica de la paciente. En el ámbito urbano se tarda una media de 20 días menos debido a que el acceso a una consulta de ginecología resulta menos

difícil. En el ámbito rural no existe tanta diferencia ya que son pacientes remitidas en su mayoría por urgencias, lo que agiliza el trámite. A pesar de las diferencias notables en las cifras, como vimos en la Tabla 4.16, a causa de la gran dispersión de la muestra, no son estadísticamente significativas (p -valor=0.196). Para agilizar el proceso de derivación a atención especializada y disminuir la carga asistencial de las urgencias ginecológicas, se elaboró un protocolo específico para poner en marcha una vía clínica de la metrorragia postmenopáusica, con resultados prometedores.

El 45 % de las pacientes con cáncer de endometrio acudieron a urgencias para consultar por su metrorragia, con un tiempo medio de diagnóstico de 27 días. Estos datos contrastan con las pacientes que no acudieron a urgencias y el tiempo diagnóstico se disparó hasta los 78 días, con unas diferencias estadísticamente muy significativas (p -valor<0.01).

El 30.2 % de todas las pacientes consultó en su centro de salud en primera instancia, la mayoría en el ámbito rural, Ciudad Rodrigo y Béjar. El tiempo medio de diagnóstico vía centro de salud es de 61.76 días, mientras que por vía urgente es la mitad. Llama la atención que de las pacientes que consultan en el centro de salud, tan solo un 20 % pertenezcan a la zona urbana y periurbana de Salamanca.

5.1.3. Estadio y tratamiento quirúrgico

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de endometrio, se plantea la realización de pruebas complementarias para planificar el estadiaje, que como se explicó en la introducción, debe ser quirúrgico. De las 212 pacientes de la muestra, se pudo realizar un estadiaje completo al 92.5 %; similar al observado por Creasman en Annual Report [174] con un 94 % estadiado quirúrgicamente.

La distribución por estadios de nuestro estudio concuerda con lo publicado por otro estudio estadounidense [107], donde el 60 % fueron diagnosticadas en estadio I, 67 % en nuestro caso, un 15 % y un 16 % en estadio III, respectivamente; y hasta un 7-5 % en estadio IV. El hecho de que ambos datos concuerden, sugiere poblaciones similares, aunque en el caso del estudio norteamericano la muestra es 10 veces mayor con 2500 pacientes. Si los comparamos con otros centros europeos y con los españoles, los resultados son similares diagnosticándose aproximadamente el 70 % en estadio I [174].

En el estudio ASTEC [114] dentro de los cánceres en estadio I, hallaron un 46-55 % de tumores que invadían menos de la mitad del miometrio (T1a) y un 31-41 % con invasión de más de la mitad del miometrio (T1b). Zaino et al. [173] encontraron un 58.9 % con invasión de menos del 50 % del miometrio y un 25 % con invasión de más del 50 % del miometrio. En cambio, en el estudio de Fujimoto [119] el 64.5 % de las pacientes tenían una afectación miometrial menor o igual al 50 % y el 35.5 % de más del 50 % de afectación. Ninguno de estos 3 estudios se corresponde con los valores intermedios que encontramos en nuestro estudio con un 37.7 % de pacientes con menos del 50 % y un 30.2 % en estadio T1b, y que demuestran que nos encontramos con una población de buen pronóstico a priori.

Cabría esperar que la frecuencia de los estadios fuera progresivamente menor, es decir, que la mayoría se diagnosticaran en estadio I y el resto de estadios fueran en descenso. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que el estadio II sólo incluye aquellos tumores que invaden el estroma cervical, sin presentar mayor extensión; por tanto, son menos frecuentes los tumores que poseen dicha característica. Por el contrario, el estadio III abarca tumores con extensiones más diversas; desde aquellos que alcanzan la serosa uterina, hasta los que tienen afectación ganglionar, y por tanto, se encontraron más frecuentemente en la muestra. Lo mismo ocurre en EEUU y otros centros nacionales recogidos en el mismo estudio de Creasman [174].

Si tenemos en cuenta esta distribución de los estadios, debería ser paralela a la distribución de los procedimientos quirúrgicos realizados en cada caso. De esta manera entenderemos que el 7,5 % de la muestra no fuera subsidiaria de cirugía, puesto que corresponde al 5 % que se diagnosticaron en estadio IV, más las pacientes con pluripatología, edad muy avanzada o deterioro general que contraindicarían cualquier procedimiento quirúrgico de este tipo.

La intervención quirúrgica realizada en la mayoría de los casos, un 58.2 %, fue la histerectomía total y doble anexectomía. Si desglosamos por estadios ese 58 %, la mayoría corresponde a estadios T1a (54 %) y T1b (31 %), seguidos de un 11 % de estadio II. Estos datos son superponibles a la mayoría de las series revisadas [114][118] a excepción del equipo de Yokoyama y la escuela americana en general [214] donde la cirugía más frecuente es la histerectomía acompañada de linfadenectomía puesto que se realiza casi de manera sistemática.

Siguiendo los criterios de estadiaje de la oncoguía SEGO, se realizaron 62 linfadenectomías pélvicas en nuestro estudio, un 37% del total. Como se muestra en la Tabla 4.38 los ganglios extirpados resultaron positivos en el 29% y negativos en el 71% de los casos. Llama la atención que prácticamente no haya diferencias entre los ganglios negativos de estadio IA y el IB, lo que interpretamos como una sobreestimación del riesgo inapropiada especialmente en los estadios IA a los que se les realiza la linfadenectomía si el riesgo de diseminación linfática se considera alto. Para valorar la adecuada estimación de dicho riesgo y si el tratamiento quirúrgico decidido fue el adecuado, realizamos la clasificación en 3 grupos. La cirugía se clasificó como óptima aquellos estadios T1a y grado 1 en los que se realizó histerectomía total y doble anexectomía y en el resto de estadios en los que se realizó además linfadenectomía pélvica. En los endometrioides con afectación ovárica y en los carcinomas tipo 2 para considerar la intervención como óptima se debería realizar también omentectomía y/o linfadenectomía pélvico y/o paraaórtica. De las 196 pacientes intervenidas, 114 se operaron de manera satisfactoria; mientras que en 47 mujeres fue considerada como subóptima.

En un tercer grupo se encuentran aquellos casos en los que actualmente existe controversia respecto al procedimiento quirúrgico indicado, y suponen un 18% de las pacientes intervenidas. En este conjunto, se incluyeron aquellos casos en los que se clasificó como un tumor T1b pero no se realizó linfadenectomía. También es importante señalar que de esos 35 casos controvertidos, 22 correspondían a grados histológicos 2-3, criterio suficiente, para algunos autores [115][104], para la exéresis de ganglios linfáticos. Como se muestra en la Figura 1.16, si clasificáramos esos casos según los distintos estudios obtendríamos valoraciones distintas. En el estudio PORTEC-1 [215] serían un riesgo intermedio que podría aumentar a riesgo alto según la edad de la paciente. En función de los criterios de la GOG-99 [104][114], que sólo serían de bajo riesgo los grado 1; entrarían en juegos otros factores pronósticos para poder diferenciar entre riesgo intermedio y alto, aunque a todos les indicarían la linfadenectomía. Para las conclusiones del estudio SEPAL [115] dichos casos también pertenecerían al grupo de riesgo intermedio. Por último para el sistema europeo de estimación de riesgo de la ESMO [118], el mejor valorado en 2014 [117], se clasificarían como riesgo intermedio-alto y como se resume en la Figura 1.17, cualquier estadio IB debe ser subsidiario de linfadenectomía. Por tanto, un objetivo asistencial que se podría plantear sería cumplir las recomendaciones europeas en lo que se refiere a la clasificación del riesgo y la consiguiente indicación de linfadenectomía.

Según la ESMO, sólo pertenecen al grupo de bajo riesgo aquellos carcinomas endometria-

les tipo 1 con grado histológico 1 o 2 y que infiltran menos del 50 % del miometrio. En el grupo de alto riesgo incluyen a todos los carcinomas no endometrioides o a los endometrioides grado 3 en estadio Ib. Si clasificamos la población estudiada según la ESMO, 57 de nuestras pacientes cumplirían todos los criterios de bajo riesgo y por tanto no debería indicarse la linfadenectomía; aunque esta indicación se cumplió en tan sólo 40 de dichas pacientes. Sin embargo, 17 de nuestras pacientes de bajo riesgo en las que sí se llevó a cabo la linfadenectomía, según el sistema de la ESMO no eran candidatas para dicha cirugía. Por otro lado, en la muestra, encontramos 32 pacientes en estadio T1b, que se clasificarían según la ESMO como riesgo intermedio y contradiciendo dichas recomendaciones no se les realizó la linfadenectomía. La población de nuestro estudio, en conjunto, se podría clasificar como una población de riesgo intermedio-alto, puesto que tan sólo el 40 % correspondería al grupo de bajo riesgo según la clasificación europea(ESMO).

De las 62 linfadenectomías pélvicas realizadas en el Hospital Clínico de Salamanca se completaron con la linfadenectomía paraaórtica tan sólo en un 4 % de los casos. Este porcentaje de linfadenectomías paraaórticas, sería insuficiente según lo publicado por Creasman [104], quien demostró que cuando los ganglios pélvicos eran positivos, los ganglios paraaórticos también lo eran en el 61 % de los casos. Las corrientes actuales, defienden la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica de manera conjunta en un mayor porcentaje de pacientes [121].

La linfadenectomía paraaórtica es un procedimiento quirúrgico complejo, con un acceso laborioso y que requiere una curva de aprendizaje prolongada, especialmente por vía laparoscópica. Aunque en la actualidad en el servicio de ginecología donde se realizó el estudio, ya se realiza la técnica con soltura, en los años a los que corresponden los casos analizados no se realizaba con frecuencia, debido a la curva de aprendizaje.

Ese mismo argumento, explica el alto porcentaje de uso de la vía laparotómica en nuestro estudio; a pesar de que se ha demostrado que no existen diferencias en el resultado de la vía laparoscópica respecto de la vía abierta. Tanto para realizar una histerectomía total con doble anexectomía como para la realización de la linfadenectomía pélvica, en el 85 % se optó por la laparotomía como vía de abordaje. Puesto que la vía laparoscópica supone menor tiempo de ingreso y menos complicaciones postoperatorias según la última revisión publicada online en Lancet en septiembre de 2015 [112]; se decidió introducir también la laparoscopia en la cirugía oncológica de nuestro servicio. Con la incorporación de personal con conocimiento de dicha vía, se comenzó con un 15 % de las intervenciones de cáncer

endometrio; y ya en la actualidad es la técnica utilizada en la inmensa mayoría de los casos, salvo contraindicación.

5.1.4. Tratamiento adyuvante

En más del 50 % de los casos, nuestras pacientes recibieron algún tratamiento adyuvante, bien de manera neoadyuvante o en la mayoría de los casos coadyuvante, tras el tratamiento quirúrgico. La braquiterapia fue la terapia adyuvante más utilizada, en el 26,3 % de los tumores, seguida de cerca por la quimioterapia (24,5 %). El uso combinado de braquiterapia y radioterapia se llevó a cabo en 19 ocasiones, y radioterapia junto con quimioterapia en 20 casos.

El papel principal de las terapias complementarias varía según la fase de la enfermedad en la que se encuentre la paciente. En estadios precoces, la función del tratamiento adyuvante será disminuir la tasa de recidivas en aquellas pacientes con factores de riesgo de recaída, sin comprometer el control de la enfermedad y minimizar la comorbilidad que producen. Más del 70 % de las recaídas locorregionales en pacientes operadas por un cáncer de endometrio en estadio inicial se presentan en la vagina. Por ello, la braquiterapia vaginal, como tratamiento adyuvante suele ser la primera elección.

La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomiendan en sus documentos de consenso realizar observación en las pacientes de bajo riesgo y braquiterapia exclusiva en riesgo intermedio [103][127]. Siguiendo dichas recomendaciones, en nuestro estudio la braquiterapia fue la técnica más utilizada como tratamiento adyuvante en los tumores en estadio T1a con factores de mal pronóstico y T1b, como se mostraba en la Tabla 4.42.

En estadios avanzados, en cambio, se pretende mejorar la calidad de vida y las tasas de control de la enfermedad locorregional y a distancia. La SEOR y la SEGO recomiendan para estos casos de alto riesgo, la radioterapia (RT) externa más braquiterapia y, en ocasiones, asociada a quimioterapia. En nuestra población para los estadios III y IV la combinación de quimioterapia y radioterapia fue la terapia de elección en la mayoría de los casos.

5.1.5. Recidivas

El número de cánceres que recidivaron en el estudio que nos ocupa, fue de 38, lo que corresponde a un 18 % de las 212 pacientes del total. El tiempo medio para la aparición de la recidiva se estimó en 19.9 meses con una desviación estándar de 17.9.

La tasa de recidivas es muy variable según los distintos estudios publicados en los últimos 10 años. Gaducci publicó en su estudio del año 2000 una tasa de recidiva de un 18 %; y que coincide con la hallada en nuestro análisis, aunque dicho artículo partía de un tamaño muestral menor (133 pacientes) [159]. Sin embargo, otra publicación más reciente y con una muestra de 2637 pacientes también obtuvo una tasa similar con un 16.6 % de recidivas [160] lo que nos sitúa en una línea acorde a lo publicado.

La distribución de las recidivas también varía notablemente de unos artículos a otros como se mostraba en la Tabla 1.8. Gaducci y Fung-Kee-Fung son los únicos autores revisados que no especifican las recidivas linfáticas como un subgrupo diferente. El estudio de Mariani [111], localizó la mayoría de las recidivas en zonas distales múltiples en el 27 % de los casos, 18 % a nivel peritoneal, otro 18 % a nivel vaginal y un 16 % en la región linfática pélvica. En la revisión de Fung-Kee-Fung el 61 % de las recidivas fueron a distancia con diferencias estadísticamente significativas con el 39 % de recurrencias locales [152].

En nuestro caso, la localización de las recidivas fue principalmente en la cúpula vaginal, en el 29 % de las pacientes. Las recidivas a nivel linfático se analizaron de manera aislada y alcanzaron un 16 %. Las recidivas a nivel abdominal supusieron el 24 %, siendo la localización hepática la más frecuente; y a nivel extraperitoneal se desarrollaron un 16 %. Si agrupamos todas estas localizaciones a distancia, obtenemos cerca de un 40 %. La comparativa con los estudios revisados se muestra en la Tabla 5.1.

	Vaginal	Linfática (pélvica y/o paraórtica)	A distancia
Mariani [111]	18 %	16 %	27 %
Fung-Kee-Fung [152]	39 %	-	61 %
Gaducci [159]	25 %	-	70.8 %
Watari [165]	25.8 %	6.5 %	38.7 %
Murphy [176]	31.3 %	37.5 %	18.8 %
Kyo [?]	12.5 %	25 %	62.5 %
Nuestro estudio	29 %	16 %	39.5 %

Tabla 5.1: Comparativa de la localización de las recidivas.

La heterogeneidad de los resultados de las distintas series se deba probablemente a las diferencias en la población estudiada, los distintos tratamientos aplicados al tumor inicial, el tamaño muestral, la clasificación de las recidivas y los criterios de inclusión.

La posibilidad de recidiva varía en función del estadio en el que se encuentre el tumor. Así, el 81 % de los carcinomas en estadio III recidivaron durante el periodo analizado; frente al 11 % de los tumores IA. El 50 % de las pacientes diagnosticadas en estadio II y el 34 % de las diagnosticadas en estadio IB sufrieron una recidiva. Se excluyeron aquellas pacientes en estadio IV o con estadiaje incompleto puesto que ninguna de ellas alcanzó la remisión completa.

Respecto al tratamiento de estas recidivas va a depender de su localización, de su reseca-bilidad quirúrgica, de los tratamientos que se hayan efectuado anteriormente, del intervalo libre de enfermedad, así como del estado general de la paciente. En 9 de los 38 casos que recidivaron se desestimó el tratamiento, pero en las pacientes tratadas se optó en cerca de un 70 % de los casos por la quimioterapia. Tan sólo 3 pacientes con recidiva, pudieron ser tratadas mediante cirugía.

Según lo revisado en la bibliografía, el tratamiento de las recidivas a distancia, que en este estudio alcanza en 39.5 %, sería la quimioterapia [157][158]. Si tenemos en cuenta que la mayoría de las recidivas locales ya habían recidivo tratamiento adyuvante radioterápico; es lógico que la estrategia terapéutica para abordar nuestra recidivas fuera en la mayoría de los casos la quimioterapia.

5.2. Análisis de perfil tumoral

Los cánceres de endometrio varían en cuanto a grado, tipo histológico, estadio, respuesta al tratamiento y supervivencia. Dicha heterogeneidad se asocia a las distintas patogenias moleculares subyacentes. Para cada tipo tumoral se alteran un espectro diferente de genes mutados. Cánceres que microscópicamente son similares, pueden tener un comportamiento clínico completamente diferente debido a sus características moleculares. Por ello, conocer el perfil histológico y molecular nos permite predecir los distintos fenotipos clínicos que afectan al estadio, la probabilidad de recidiva y la supervivencia.

Según lo publicado en España en 2007 [72], los tumores **tipo I**, son los más frecuentes y representan el 80 % de los carcinomas endometriales. En nuestro estudio, como se mostraba en la Tabla 1.1, el 76 % de los tumores correspondían a tumores endometrioides o tipo I y el 24 % restante eran tumores tipo II.

Además de ser los más frecuentes, los tumores de tipo endometriode se caracterizan por ser tumores hormonodependientes y bien diferenciados lo que se traduce en bajos grados histológicos. Esta característica también ha quedado demostrada en nuestro estudio como se mostraba en la Tabla 4.51 con valores significativos, lo que les confiere una lenta progresión y mejor pronóstico.

Otro rasgo que caracteriza a los tumores tipo I, es su asociación con estadios tumorales precoces y por tanto, con menor invasión miometrial y con una supervivencia mayor que explicaremos en el próximo apartado. Según nuestros datos el 85 % de los tumores tipo I fueron diagnosticados en estadio I, a diferencia de los tumores no endometrioides que debutaron en su mayoría en estadio III (43.5 %), y un 13 % en estadio IV. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas, apoyando la idea bien conocida de que los tumores tipo 2 tienen una evolución más rápida y por tanto peor pronóstico.

A su vez, también podemos establecer diferencias en relación al grosor endometrial ecográfico que alcanzan en el momento del diagnóstico, ya que los tumores con menor proliferación endometrial son los endometrioides. Por el contrario, los carcinomas clasificados como tipo II, debido a su rápida progresión, poseían un grosor endometrial medio de 7 mm mayor que los tipo I en nuestro análisis, resultando estadísticamente significativo (Tabla 4.51).

El **tipo II** engloba a todos los subtipos no endometrioides, se desarrollan a partir de neoplasias endometriales intraepiteliales y son menos frecuentes, concretamente su frecuencia es del 24 % en nuestra muestra, entre el 15 y el 20 % en la bibliografía [72][173][174][114]. No se asocia con alteraciones hormonales en mujeres perimenopaúsicas, si no a mujeres de edad avanzadas, con una media de edad de 70.2 años en el caso de nuestras pacientes. Los receptores hormonales suelen ser negativos y el diagnóstico suele ser tardío.

Dentro del heterogéneo grupo de los tumores tipo II (24 % del total), llama la atención que el tipo más frecuente sea el tumor mulleriano mixto (TMMM) con un 9.6 %, seguido de lejos por el subtipo seroso papilar con 10 casos (5 %), sarcomas (3.4 %) y el subtipo células claras (2.4 %)(Figura 4.2). Salvo la alta frecuencia de los TMMM, en los artículos revisados

encontramos unos porcentajes de distribución similares. En 1996 Zaino [173] estudió 819 pacientes en estadios I y II según la estadificación anterior, obteniendo un 85.1 % de carcinomas endometrioides, un 5 % de células claras y un 7.7 % de serosopapilares. La serie de carcinomas con estirpe histológica de mal pronóstico que se presenta en este estudio es una de las más largas de la literatura. Más recientemente, Creasman et al. [174] encontraron un 84 % de carcinomas endometrioides y un 6 % de seroso-papilares y células claras. En el estudio ASTEC [114] el 80 % de carcinomas eran endometrioides en los dos grupos de la muestra, un 2 % de células claras y entre un 3 y 5 % del tipo seroso papilares.

Los tumores de tipo Mulleriano Mixto (TMMM) suponen casi el 10 % de todos los carcinomas de nuestra muestra, lo que los sitúa los terceros en frecuencia. Sin embargo, en la población general y en la bibliografía revisada, los TMMM representan menos del 5 % de las neoplasias malignas del cuerpo uterino [80]. Analizando las características de nuestras pacientes, no poseen ningún rasgo común, puesto que se trata de un grupo heterogéneo con 72.9 años de edad media que engloba desde pacientes obesas e hipertensas propias del tipo endometriode hasta usuarias de tamoxifeno. Sin embargo, es concordante con la bibliografía revisada, en la que los factores de riesgo tampoco están bien definidos debido a la baja prevalencia y heterogeneidad de este tipo de tumores. Un pequeño estudio de 2002 sugirió que compartían factores de riesgo con los tumores endometrioides como la obesidad, la nuliparidad y el hiperestrogenismo; y también se ha comentado su relación con el tamoxifeno y la radiación pélvica [81].

A nivel genético los TMMM y los tumores endometriales también poseen similitudes en sus alteraciones a nivel de p53, PTEN y sistemas de reparación de DNA defectuoso [81]. Otra característica en común con los endometrioides es la vía metastásica, ya que ambos metastatizan en nódulos linfáticos pélvicos y paraaórticos, tejidos blandos pélvicos, vagina y pulmones. Una de las pocas diferencias con los tumores tipo 1, es la buena respuesta a la quimioterapia con cisplatino que tienen los TMMM. Así, aunque sólo 5 pacientes se diagnosticaron en estadio I, la supervivencia media fue de 37.7 meses gracias a la buena respuesta al tratamiento adyuvante.

Muy relacionado con el tipo tumoral se encuentra el **grado** de diferenciación tumoral y por supuesto con la recidiva tumoral. En nuestras pacientes encontramos un 43.7 % de carcinomas bien diferenciados (G1), un 25.7 % con diferenciación intermedia (G2) y un 30.6 % de indiferenciados (G3). Como se analiza en la tabla comparativa, la distribución de los grados tumorales es similar en los distintos estudios, aunque con algunos matices.

Los datos presentados por Fujimoto [119] clasificaban a un 47.6 % de pacientes con grado 1, un 34.4 % de pacientes con grado 2, y un 18 % con grado 3, similares a los del estudio de Zaino [203] con un 40.7 % de pacientes con grado tumoral 1, 33.4 % con grado 2 y un 25.4 % con grado 3. Kitchener et al. [216] encuentran una distribución ligeramente diferente con un 31-33 % de tumores con grado tumoral 1, un 43-44 % con grado 2 y un 20-23 % con grado 3. En este caso encontramos que nuestra serie es la que presenta mayor porcentaje de tumores con grado tumoral 3; mientras que la frecuencia de tumores grado 1 coincide con las publicadas por Fujimoto y Zaino. Esta alta frecuencia de tumores G3 estaría asociada por un lado a la alta incidencia en nuestro medio de tumores mullerianos mixtos catalogados como tumores de alto grado histológico; y por otro, a la elevada edad de nuestras pacientes por el envejecimiento poblacional de la provincia de Salamanca.

	G1	G2	G3
Kitchener [215]	32 %	43 %	23 %
Fujimoto [119]	47.6 %	34.4 %	18 %
Zaino [203]	40.7 %	33.4 %	25.4 %
Nuestro estudio [165]	43.7 %	25.7 %	30.6 %

Tabla 5.2: Comparativa de distribución de grados tumorales.

Dada la variedad de distribución de cada grado y tipo tumorales en los estudios, hemos analizado los factores que pueden influir en la caracterización de los tumores endometriales. De esta manera podremos agrupar, predecir y clasificar el riesgo de nuestras pacientes con más exactitud.

Uno de esos factores determinantes, es la **edad**. Comprobamos de manera significativa en nuestra muestra que los tumores de bajo grado tienen una edad media de aparición de 65 años, mientras que los tumores pobremente diferenciados se desarrollaron en mujeres 6 años mayores. Como ya publicó Lachance en 2006, en mujeres jóvenes es más frecuente diagnosticar tumores de menor grado histológico y en mujeres de edad avanzada los carcinomas más frecuentes serán de tipo seroso-papilar y por tanto de alto grado histológico [5].

Especialmente los tumores tipo I, se han asociado clásicamente a los factores de riesgo clásicos vinculados al hiperestrogenismo sin oposición de progestágenos. La causa más frecuente de dicha estimulación estrogénica es la **obesidad**. Junto con la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, la obesidad forma parte del síndrome metabólico.

Las pacientes obesas de nuestro estudio presentan mayoritariamente tumores tipo endometriode, mientras que los tumores tipo 2 son mucho más frecuentes en pacientes que no padecen obesidad, con diferencias significativas (p -valor=0.024). En 2003 ya se demostró esta asociación en dos estudios [12][13], donde las mujeres con un $IMC > 40$ tenían tendencia a presentar tumores endometriales tipo endometriode y de bajo grado. Sin embargo, a pesar de que en nuestro estudio la mayoría de las obesas, como hemos visto, se asocian a tumores endometrioides (35.6 % frente al 15.2 % de los no endometrioides), cabría esperar que en su mayoría fueran de grado 1; sin embargo, un 43 % de los tumores grado 2 correspondían a mujeres obesas (p -valor=0.015). Creemos que el alto nivel estrogénico de estas pacientes, favorecería más aún la estimulación de la proliferación endometrial, lo que daría lugar a un mayor grado histológico.

La **diabetes mellitus** es el segundo pilar del síndrome metabólico del que hablábamos. Las pacientes diabéticas de la muestra, no alcanzan el 20 % del total de pacientes, aunque probablemente sea un valor infraestimado dado que la resistencia a la insulina tendrá una mayor incidencia en una subpoblación con obesidad.

A pesar de compartir con la obesidad, el proceso de oncogénesis, y desarrollar mayoritariamente tumores tipo endometriode; un 36 % de ellas desarrollaron tumores de moderado grado de diferenciación, más alto de lo esperado con diferencias significativas (p 0.002). Para explicar este comportamiento ligeramente más agresivo, debemos recordar que niveles altos de insulina provocan un aumento en la producción de estrógenos en las células endometriales [14] y se asocian con niveles altos de péptido C y niveles bajos de adiponectina. La adiponectina participa en la regulación de la apoptosis e inhibe la progresión tumoral; por tanto, niveles bajos de esta proteína explicarían la mayor progresión tumoral de los carcinomas de endometrio en las mujeres diabéticas [15].

Otro factor a tener en cuenta es la **HTA**. Los cánceres de endometrio de nuestra muestra con un grado histológico moderado y alto, corresponden en un amplio 70 % de pacientes hipertensas. Por otro lado, el 64 % de los tumores de bajo grado se produjeron en mujeres no hipertensas. Con estos datos podemos deducir de manera estadísticamente significativa (p -valor<0.01) que los tumores moderada y pobremente diferenciados (grados 2 y 3) se asocian con la hipertensión.

Si recordamos el estudio sueco de Weiderpass, donde analizaron la repercusión de los factores metabólicos mencionados sobre cáncer de endometrio, sus resultados difieren enor-

mamente de los nuestros. Respecto al grado de diferenciación tumoral, concluyeron que ni la obesidad ni la hipertensión tenían ningún efecto sobre el grado tumoral; mientras que la diabetes era un factor predisponente para tumores bien diferenciados [21]. En nuestro estudio, de manera significativa la obesidad, la diabetes y la hipertensión son factores predisponentes a un mayor grado histológico, que aquellas pacientes que no presentaron un síndrome metabólico.

También pudimos establecer diferencias significativas en relación al **grosor endometrial** ecográfico que alcanzan los dos tipos tumorales en el momento del diagnóstico. De esta manera, los tumores con menor proliferación endometrial resultaron ser los endometrioides y por el contrario, los carcinomas clasificados como tipo II, debido a su rápida progresión, poseían un grosor endometrial medio 7 mm mayor, resultando estadísticamente significativo (Tabla 4.51). Como era de esperar, los tumores pobremente diferenciados (grado 3) se acercaron a los 30 mm de grosor, con una amplia diferencia respecto de los tumores con grado 1-2 que no sobrepasaron los 19 mm de endometrio (p-valor=0.001).

Otra asociación bien conocida y demostrada, es la relación entre tipo y grado tumorales con los diferentes **estadios**. Como mencionamos anteriormente, los tumores tipo 1 y de bajo grado se asocian a estadios tumorales precoces en todas las publicaciones al respecto. En nuestro trabajo se reprodujo esa vinculación una vez más, ya que cerca del 84% de los tumores tipo 1, fueron diagnosticados en estadios precoces; a diferencia de los tumores no endometrioides que el 43.5% de ellos se diagnosticaron en estadio III y un 13% en estadio IV. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, por lo que se comprobó la vinculación del tipo tumoral con estadio.

En lo que al grado respecta, los tumores de grado 1 se diagnosticaron en su mayoría en estadio I (88%), mientras que los tumores indiferenciados (grado 3), más del 50% ya alcanzaban estadios avanzados en el momento del diagnóstico. Estos datos concuerdan con lo publicado por Creasman en 2006 [207]. Analizando la implicación del grado histológico, publicó que las pacientes con grado 1 presentaban menor probabilidad de desarrollar afectación linfática, y por tanto de situarse en estadios más precoces que las pacientes con tumores grado 3.

Aunque en la práctica clínica estemos acostumbrados a hablar de tumores endometriales tipo 1 o tipo 2, en los últimos años se ha postulado una crítica a ese modelo dualístico tradicional. A partir de las similitudes genéticas y moleculares de los carcinomas endo-

metrioides grado 3 con los carcinomas tipo 2 y carcinosarcomas, se investiga un modelo de clasificación más complejo. De esta manera, los tumores endometrioides de grado 3 de estadio más avanzado, poseen más similitudes con los carcinomas serosos que pertenecen al tipo 2 que con los tipo 1. Este nuevo modelo tiene importantes implicaciones terapéuticas para predecir la resistencia a tratamientos coadyuvantes como radioterapia o quimioterapia [47].

Cada marcador molecular nos aporta información adicional del comportamiento de cada tumor. Así diferenciamos marcadores de hormonodependencia como receptores de estrógenos o progesterona; marcadores de apoptosis como p53, PTEN o p16; marcadores de proliferación tumoral como HER2-neu, c-myc o k-ras; marcadores de invasión tumoral como son β -catenina, E-cadherina, c-fms o PI3K.

Uno de esos marcadores biológicos es la expresión de **receptores** hormonales por parte del tumor, que podría permitir establecer con mayor precisión el pronóstico de las pacientes con CE. Las neoplasias endometriales RP positivas responden en un 70 % de los casos al tratamiento con progestágenos, por lo que estos receptores pueden ser de gran utilidad en pacientes jóvenes con deseo reproductivo o pacientes de edad muy avanzada con alto riesgo quirúrgico candidatas a un manejo conservador [70].

Mientras que en el cáncer de mama la sobreexpresión de receptores de progesterona supone un mayor riesgo de agresividad del tumor; en los cánceres endometriales como se demostró en la década de los 80 [198], aquellos tumores que posean menos receptores para la progesterona, serán más agresivos y tendrán mayor riesgo de metástasis. En un estudio reciente, un 76 % de los carcinomas endometrioides metastásicos poseían escasos receptores de progesterona, mientras que los carcinomas en estadio precoz con las mismas características representaban el 23 % [69]. En nuestra muestra, todos aquellos tumores que no poseían receptores para progesterona se encontraban en estadios avanzados en el momento del diagnóstico. A su vez tan sólo el 7 % de los tumores RP positivos alcanzaron estadios avanzados. De los tumores RP negativos, menos de la mitad pertenecían a estadios precoces.

Paradójicamente, los tumores estrógeno-dependientes son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas que poseen menores niveles de estrógenos circulantes. En nuestro estudio, también, ya que el 87.6 % de las pacientes con tumores RE positivos eran menopaúsicas [69]. Los tumores con receptores hormonales positivos pertenecían en un 85 % (61 casos)

de los casos a tumores de endometrio tipo I y en un 15 % (11 casos) a tumores de tipo II; datos coherentes ya que los tumores endometrioides son los que tienen una relación más estrecha con las alteraciones hormonales.

Para algunos autores [199][200][201] la concentración de receptores de progesterona era el indicador pronóstico de mayor importancia, por sí solo, de la supervivencia global y libre de enfermedad. En nuestro estudio, la SG media de los tumores RP negativos fue de 30.5 meses, más de un año menor que la SG media del total de la muestra que fue de 44.7 meses. Con la SLE ocurrió algo parecido pero de menor magnitud; la SLE para los carcinomas RP negativos fue 5 meses menor que la media (14). Por tanto, los niveles de RP aportan una información muy valiosa, ya que una baja concentración de RP incrementará la proliferación celular tumoral, disminuirá la supervivencia y aumentará el riesgo de desarrollar metástasis [69].

Otro tipo de marcador molecular son aquellos relacionados con la apoptosis, es decir, aquellos que participan de alguna manera en la regulación de la muerte celular programada. El más conocido es el **gen TP53**, que codifica la proteína p53, posee un importante papel en la supervivencia celular y se activa ante situaciones de estrés como daños en el DNA, erosión de telómeros, hipoxia o carencia de nucleótidos provocadas por la exposición a radiaciones ionizantes o productos quimioterápicos [59].

Desempeña numerosas funciones como: reparación de la escisión de nucleótidos del DNA, bloqueo del crecimiento celular, control de la fase G1 de la mitosis celular, inducción de la apoptosis y regulación de genes implicados en la angiogénesis. Debido a dichas funciones, resulta de gran relevancia en el proceso de oncogénesis y progresión tumoral. De manera fisiológica la concentración de la proteína p53 es baja, pero su mutación se acumula en el citoplasma celular produciendo una proteína no funcional que aparece en la mayoría de las neoplasias [60]. De hecho en nuestro estudio fue la mutación más frecuente, ya que afectaba al 34.5 % de las pacientes.

Se asocia con tumores endometriales de tipo II, detectándose una sobreexpresión de p53 hasta en un 90 % de los tumores serosos. En nuestra muestra, 37 de los p53+ pertenecían a tumores tipo I y 19 a tumores tipo II. Estos hallazgos, aunque parezcan incongruentes, no lo son, puesto que en los adenocarcinomas de tipo endometriode se encuentra en un 10-20 % de los casos. Esto se debe a la alteración de las proteínas que regulan la acción del p53 en la mayoría de procesos tumorales; por eso en estos tumores se detecta un aumento

de p53 por inmunohistoquímica sin una mutación real del gen. Así, en nuestro análisis inmunohistoquímico, a pesar de obtener 56 positivos para p53, tan sólo el 45 % de ellos poseía la mutación real del gen; y otros 8 sólo poseían la mutación genética pero no su expresión inmunohistoquímica. Aun así, la mutación del gen p53 fue la mutación más frecuente en nuestro estudio.

Respecto a la extensión tumoral, se relaciona con un 10 % de estadios I-II y hasta un 90 % de estadios III-IV. En nuestros casos, 15 estaban en estadio I y los 9 restantes en estadios más avanzados. Esta distribución en nuestra muestra se debe a que la mayoría de los tumores eran de tipo endometriode, y debido a su naturaleza se suelen diagnosticar más precozmente. Por eso se considera un marcador tardío para tumores endometrioides de alto grado y un marcador precoz para los serosos [61].

En nuestro estudio, como hemos comentado, aproximadamente un 80 % de los tumores p53+ eran de tipo 1, sin embargo, el 50 % se encontraban en un grado 3 de diferenciación y la mitad de ellos recidivaron. Además la mortalidad para esas pacientes fue del 50 %, datos que concuerdan con el significado del p53 que actúa como indicador de mal pronóstico. En contraste, la supervivencia media fue de 48.4 meses, 3 meses por encima de la media del resto de la muestra, y por tanto, no asociado a una menor supervivencia.

El p53 participa también en la oncogénesis y aumenta la expresión de los oncogenes c-myc y k-ras, que a su vez estimulan la expresión de p14 y p16. El **p16** es una proteína cuya inactivación tiene como consecuencia un crecimiento celular incontrolado ya que actúa sobre la fase G1 de la mitosis celular. Resulta de gran utilidad para hacer diagnóstico diferencial en los casos dudosos de adenocarcinoma endometrial o cervical. Se asocia más frecuentemente con tumores endometriales tipo II, alcanzando hasta un 40-45 % y con mayor frecuencia de metástasis [65][66]. Los hallazgos de nuestra muestra no son representativos, ya que fue la mutación menos frecuente afectando a una única paciente de 71 años con un carcinoma tipo 1, grado 1 con una buena evolución y supervivencia de 94 meses.

La invasión tumoral también está regulada por marcadores moleculares como el **sistema β -catenina/E-cadherina**, que es un conjunto de proteínas transmembrana que participan en el sistema de adhesión celular. Su mutación provoca un aumento de la proliferación y crecimiento celular, y una pérdida de la adhesión celular favoreciendo así la invasión tumoral. Estas mutaciones suelen estar involucradas en un 10-15 % en los carcinomas

endometriales [54].

La E-cadherina se une al citoesqueleto de la célula gracias a la β -catenina. La mutación más frecuente del gen que codifica esta proteína se encuentra en un 60-80 % de los cánceres endometriales tipo II e indiferenciados, sin embargo en nuestra muestra el 90 % de los tumores con esa mutación fueron de tipo I y grado 1 [54]. Una alteración de dicha proteína se asocia a tumores, más infiltrantes y con mayor poder metastásico; de hecho el 60 % de nuestros tumores infiltraban más del 50 % del miometrio y casi la mitad necesitaron tratamiento adyuvante. Todo ello conlleva, por tanto, una menor supervivencia; según la bibliografía. El comportamiento de la supervivencia media en nuestro estudio es desconcertante ya que osciló entre los 52 meses para las mutaciones de E-cadherina y los 69,2 meses de β -catenina, todos ellos muy superiores (más de un año) a la media de la muestra global. También llama la atención, que tan sólo una única mutación de E-cadherina se asoció a una mutación de β -catenina con la que normalmente se relaciona; y se asociaron a 6 mutaciones en el gen p53.

El gen PTEN es el encargado de regular la función de la proteína PI3K, la cual participa en una cascada de señalización implicada en la supervivencia celular e indirectamente en la invasión tumoral. La mutación de PI3KCA se ve en el 36 % de los carcinomas de tipo endometrioide, y es más frecuente en tumores que también presentan mutación PTEN, coexistiendo en un 24 % de los casos [56][57]. El 19 % de los tumores analizados presentaron una mutación en el gen PI3K y el 80 % de ellos era de tipo endometrioide, concordando con la bibliografía. Además en nuestra muestra funciona como un factor de mal pronóstico puesto que el 50 % correspondían a un grado histológico 3 y con invasión miometrial. Como era de esperar, la mortalidad asociada fue del 50 %.

La célula posee un sistema de reparación de emparejamientos erróneos (MMR), constituido por las proteínas MSH y MLH. El fenómeno de inestabilidad de microsatélites consiste en la alteración del proceso de la replicación de regiones del DNA más susceptibles, que produce emparejamientos erróneos con mayor frecuencia. El síndrome de Lynch se caracteriza por la carencia de ese sistema de proteínas y por tanto de inestabilidad de microsatélites. La expresión de todas las proteínas citadas descarta casi por completo la presencia de un síndrome de Lynch [67].

Ese análisis inmunohistoquímico se realizó tan sólo en 50 de los tumores analizados ya que los tumores endometriales incluidos en la muestras abarcan desde el año 2007, cuan-

do todavía no se realizaba este estudio de manera sistemática en nuestro hospital. Los resultados mostraban que el 30 % no expresaban la proteína reparadora MLH1, que suele ser la más frecuentemente mutada, y un escaso 2 % y 8 % respectivamente no poseían las proteínas MLH2 y MSH6. De las 8 pacientes que desarrollaron un segundo cáncer a nivel digestivo, 5 de ellas colorrectal, tan sólo una de ellas presentó la mutación en MLH-1. Debido al tamaño reducido de este subgrupo de la muestra los datos no son suficientemente significativos.

Durante la elaboración de esta tesis, se publicó una nueva oncoguía de la SEGO para el cáncer de endometrio [218], y una de las novedades que incluye el concepto de nuevo paradigma en el diagnóstico y tratamiento de este cáncer. Así habla de cuatro tipos de tumor diferentes en función de mutaciones genéticas que podrían también llegar a diferenciarse por cambios inmunohistoquímicos. Por tanto, la profundización en el estudio de los factores moleculares de invasión cobra vital importancia de cara al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

5.3. Análisis de la supervivencia

Uno de los campos de estudio que mayor interés suscita, es el que hace referencia a los factores pronósticos y predictivos que nos orientarán hacia qué tipo de tumores experimentarán un desarrollo más agresivo o tendrán una mayor respuesta a los tratamientos adyuvantes. En definitiva, los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos van dirigidos a mejorar la supervivencia, tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (definida como el intervalo entre la intervención quirúrgica y la aparición de recurrencia local o a distancia), como de supervivencia global (definida como el intervalo de tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica inicial y el tiempo final del seguimiento o exitus de la paciente).

El pronóstico del cáncer de cuerpo uterino es bastante alentador ya que la supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad de las pacientes diagnosticadas en el periodo 2003-2007 en España fue del 74,4 %, dos puntos por debajo de la media de los países europeos (76,2 %) y ligeramente superior a la del periodo del periodo 1995-1999 cuyo valor fue del 73,1 % [219].

Según las cifras publicadas en el 26th Annual Report on the Results of Treatment in

Gynecological Cancer [207] aproximadamente el 22 % de las pacientes tratadas de cáncer de endometrio fallecieron en un plazo de 5 años. El porcentaje de muertes en nuestra población fue del 32.5 % (69 de 212 pacientes). Este porcentaje mostrado por nuestras pacientes se encuentra por encima de los datos publicados en los dos grandes estudios: ASTEC [114] y el estudio sueco con más de 4500 casos [210], que presentaron un porcentaje de muertes global de 13,6 % y 27 % respectivamente. Aunque dicha diferencia podría explicarse por envejecimiento de la población salmantina, también hay que tener en cuenta que nuestro periodo de seguimiento (60 meses) fue superior al estudio ASTEC (37).

En términos de mortalidad global ajustada a edad y número de habitantes en España, en el periodo 1980 a 1984, era de 2.3/100000, y en el periodo 1988 a 1990 de 3.8/100000 (5), muy parecida a la actual de Europa y EE.UU. de 3.9/100000 [1][216]. En nuestro estudio la mortalidad global de los 5 años estudiados fue de 7.3 fallecimientos por cada 100.000 habitantes/año, aunque en nuestro caso, no pudo ser ajustada por edad; y dado el envejecimiento poblacional de la provincia, explicaría tal diferencia. Además, como se mostraba en la Tabla 4.55, al analizar la mortalidad individualizando cada año de seguimiento, el llamativo aumento de la mortalidad en hasta 4 puntos en el año 2010, justificaría el repunte de la mortalidad media en los 5 años estudiados.

Se analizaron las diferencias estadísticas de la supervivencia en los diferentes factores de riesgo, las circunstancias del diagnóstico y las características de los diferentes tumores que pueden influir en el pronóstico de nuestras pacientes. Esos factores pueden clasificarse en uterinos y extrauterinos. Los factores uterinos que intervienen son el tipo histológico, el grado, la profundidad de la invasión miometrial, el compromiso cervical, la invasión vascular, y el estado de los receptores hormonales. Como factores extrauterinos se incluyen el compromiso anexial, metástasis intraperitoneales, citología peritoneal positiva y la presencia de nódulos linfáticos pélvicos y/o paraórticos. Aquellas pacientes que no poseen ninguno de los factores extrauterinos los factores pronósticos más importantes según Morrow serán el grado y la profundidad miometrial [166].

Decidimos comparar los factores pronósticos clásicos con la evolución de las pacientes, en términos de SG y SLE. Así, establecimos comparaciones con la edad, HTA, diabetes mellitus, obesidad, tamoxifeno, menopausia, grosor endometrial, el tipo histológico, el grado histológico, el estadio tumoral, tratamiento quirúrgico y adyuvante.

En nuestra serie, la **edad** se comporta como un factor de mal pronóstico independiente

con un HR de 1.067 y un IC 95 % de 1.038-1.097 por lo tanto, estadísticamente significativo. Las pacientes con una edad al diagnóstico por encima de los 65 años, tuvieron una supervivencia 17 meses menor, que aquellas que no habían cumplido los 65 años (p-valor=0.00). Algunos autores [168][169] demostraron que en esas pacientes de mayor edad es más frecuente la invasión miometrial profunda, un mayor grado tumoral y estadios de enfermedad más avanzados. Quin y colaboradores en 1985 [171] demostraron que las mujeres con edades menores de 40 años tenían mejor pronóstico ya que presentaban lesiones mejor diferenciadas y menos invasivas. La misma relación encontramos en nuestros datos.

Otros estudios explican dicho peor pronóstico, debido a que estas pacientes se someten a tratamientos menos agresivos por lo que existen más probabilidades de recidiva [170]. En cualquier caso, cuando se realiza el mismo tratamiento que a las pacientes jóvenes, presentan mayor tasa de recurrencias y por tanto, menor supervivencia que estas últimas. De hecho, en nuestro estudio las recidivas aparecieron casi 20 meses más tarde en las pacientes más jóvenes; por lo que la edad no sólo influye sobre la supervivencia global, sino también sobre la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, Mundt et al. analizaron 455 pacientes con carcinoma endometrial estratificándolos por edades y concluyeron que la edad no era un factor pronóstico para la recurrencia del tumor [172].

En nuestra serie, 113 pacientes padecían **hipertensión arterial**, lo que supone un 53.3 % del total. Estas pacientes hipertensas tuvieron una supervivencia media 14 meses menor que las pacientes no hipertensas. De esta forma, más del 50 % de la muestra, tendría reducida su supervivencia en algo más de un año, por el hecho de tener hipertensión arterial. Aunque en el estudio sueco de Weiderpass [21], demostraron que sólo aumentaba el riesgo relativo de cáncer de endometrio en aquellas mujeres hipertensas que a su vez fueran obesas, tan solo la mitad de nuestras pacientes hipertensas presentaban obesidad simultáneamente. Nuestras diferencias fueron significativas y, es a partir de los 20 meses del diagnóstico cuando empiezan a observarse diferencias cada vez más notorias entre hipertensas y no hipertensas, como se mostraba en la curva correspondiente.

Las diferencias en relación a la supervivencia, asociadas a obesidad y diabetes fueron de escasos 3 y 4 meses respectivamente, y por tanto, no resultaron estadísticamente significativas. Por tanto, tanto la diabetes como la obesidad actúan como factores de riesgo en nuestra muestra pero no como factores pronósticos. En la bibliografía revisada [12][13], en cambio, las mujeres obesas con $IMC \geq 40$ tienen 6.25 veces más riesgo de muerte por cáncer de endometrio que una mujer con normopeso. Paradójicamente, las mujeres obesas tienen

tendencia a presentar tumores endometriales tipo endometrioides y de bajo grado; aunque como ya comentamos anteriormente, las pacientes obesas de nuestro estudio desarrollaron tumores tipo I pero moderadamente diferenciados. Se cree que el alto nivel estrogénico de estas pacientes, favorecería más aún la estimulación de la proliferación endometrial, lo que daría lugar a un mayor grado histológico, a pesar de que en nuestra serie no afecte a la supervivencia de manera independiente.

El impacto de la condición de mujer **menopáusicas** sobre la supervivencia global fue escaso, apenas 3 meses de diferencia en nuestros datos. Esta mínima variabilidad y el hecho de que el 90 % de las pacientes del estudio fueran menopáusicas, son la razón por la que los resultados no resultaron significativos, a pesar de lo publicado en la bibliografía como vimos en la introducción.

Otro resultado no significativo fue la asociación del tratamiento con tamoxifeno y la supervivencia global, con 7 meses de diferencia con las pacientes sin cáncer de mama hormonodependiente. Aunque es bien conocido que la toma de tamoxifeno aumenta el riesgo relativo de padecer cáncer de endometrio [40], en nuestros datos este hecho no afectaba a la supervivencia global o libre de enfermedad. Hay que tener en cuenta el tamaño reducido de este subgrupo, un 5 % de la muestra global, y que podía actuar como un sesgo.

Además de las características de la paciente, también consideramos las circunstancias en el momento del diagnóstico que podían condicionar la supervivencia a posteriori. Una de ellas, fue el **grosor endometrial** medido ecográficamente; y resultó ser un factor pronóstico con HR 1.026 para SG y un HR 1.028 para la SLE, de manera que a mayor grosor menor supervivencia. Como ya hemos comentado previamente, los tumores más proliferativos y por tanto con mayor grosor, corresponden a tumores de mayor grado histológico, con mayor riesgo de infiltración miometrial, de estadios más avanzados y todo ello implica un peor pronóstico. La medición del endometrio es importante a la hora de sospechar el carcinoma, solicitar pruebas complementarias e incluso programar el estadiaje quirúrgico si sospechamos un grado 3.

El **tiempo** que tardamos en diagnosticar el cáncer de endometrio en la paciente que consulta por metrorragia en más del 90 % de los casos, pensamos que también podría repercutir en la supervivencia. Con la carga asistencial de la sanidad pública, la demora de los diagnósticos es uno de los caballos de batalla de una buena gestión; y el análisis

de los tiempos según la vía de consulta utilizada es de gran utilidad. Así, cabría esperar que la paciente que consulta por urgencias en el hospital viera agilizado su diagnóstico, y quisimos saber si también tendría repercusión en su supervivencia. Pues bien, para nuestra sorpresa, la supervivencia global disminuyó de manera significativa (p -valor <0.01) en 21 meses si la paciente consultaba por urgencias. La relación de la supervivencia con la variable urgencias, viene condicionada por la vinculación estadísticamente significativa de la variable urgencias con el tiempo diagnóstico (p -valor $=0.001$). Por tanto, la relación de la variable tiempo diagnóstico con las otras dos (supervivencia global y urgencias), convierte al tiempo diagnóstico en un factor de confusión ($HR<1$). De esta forma, un retraso en el diagnóstico no se correspondería con una reducción de la supervivencia, por lo que se deduce que dicha variable es un factor de confusión para el estudio.

Un dato clave, el más importante para algunos autores como Steiner [205], para establecer el pronóstico de cada paciente, es el **tipo histológico** al que corresponde su tumor. En nuestro estudio, como ya hemos comentado el 76% de los tumores estudiados correspondían a tumores tipo I, y por tanto de buen pronóstico a priori. El 24% restante correspondían a tumores tipo II, sin olvidar que los tumores de tipo Mulleriano Mixto (TMMM) suponían casi el 10% de todos los carcinomas de nuestra muestra. Las diferencias a nivel de supervivencia entre ambos tipos, se comprobaron estadísticamente, 76.5 meses para los tumores endometrioides y 31.8 meses para los no endometrioides. Podemos deducir que el hecho de desarrollar un tumor tipo II reduce a la mitad la supervivencia de nuestras pacientes. Si observamos la curva de supervivencia de la Figura 4.10, es un trayecto divergente de ambos tipos tumorales desde los primeros meses; diferencias que son aún más notorias a largo plazo.

Algo similar ocurre con la SLE, ya que el tiempo medio libre de enfermedad se reduce casi a la mitad en el caso de padecer un tumor no endometrioide, exactamente a 38 meses frente a los 72 de los tipo I. Murphy [176] también obtuvo resultados similares a los nuestros, con una SLE reducida a la mitad en el caso de los tumores no endometrioides.

Todos los tumores endometriales clasificados como tipo II se consideran de mal pronóstico en la bibliografía revisada, con la excepción de lo publicado por Hirai [220] que no encontró diferencias significativas entre los endometrioides y los tumores escamosos.

Los carcinomas no endometrioides están asociados a mal pronóstico ya que poseen una propensión a la invasión miometrial y linfática; y según un estudio noruego [177] en el 40%

de los casos están subestadiados. Este hecho no ocurre en nuestra población ya que todas aquellas neoplasias endometriales con confirmación histológica de tipo II, son indicación de una estadiaje completo con linfadenectomía pélvica y/o paraortica y omentectomía.

Una mención especial merecen los **tumores mullerianos mixtos**, que poseen un comportamiento muy agresivo y en la provincia de Salamanca su incidencia es el doble de lo esperado [80]. Su pronóstico es peor que el de los carcinomas endometrioides grado 3, carcinomas serosos y los de células claras [179]. En nuestro trabajo, la SG fue ligeramente superior al resto de tumores tipo II, con 6 meses de diferencia. Aunque algunos artículos hablan de escasas diferencias en SG entre estadios precoces y avanzados, y una alta tasa de recurrencias; en nuestra muestra de 20 casos tan solo 2 se diagnosticaron en estadios precoces, por tanto la remisión no fue completa en la mayoría de ellos [180].

Íntimamente relacionado con el tipo tumoral se encuentra el **grado** de diferenciación tumoral, como hemos explicado, ambos condicionan el comportamiento del tumor y por tanto su agresividad. El papel del grado tumoral se verá influenciado por su vinculación con la invasión miometrial, la infiltración del espacio linfovascular y afectación ganglionar, entre otros.

El 43.7 % de los tumores de nuestra serie fueron de grado 1, lo que supuso una supervivencia media a priori de 85.2 meses para casi la mitad de las pacientes. Por su parte aquellos tumores moderadamente diferenciados que representan el 25 % de la serie, poseían una supervivencia media de 68.2 meses; mientras que los carcinomas de alto grado (30 %) vieron reducida su supervivencia hasta los 42.9 meses. De esta forma, la tendencia es lineal como se muestra en la Figura 4.11; en la misma proporción que aumenta el grado histológico disminuye la supervivencia. Comportamiento concordante con los datos recogidos por la FIGO, con más de 5000 pacientes en estadio I quirúrgicamente estadiadas, que concluyó que el grado histológico reduce la supervivencia progresivamente [174].

Si analizamos visualmente las trayectorias de las curvas de supervivencia global de cada grado tumoral, veremos que durante los primeros 2 años el grado moderado tiene un comportamiento intermedio entre los otros dos, mientras que a largo plazo, la supervivencia del grado 3 cae exponencialmente respecto de las otras dos curvas. Este comportamiento del grado 3, se explica por su estrecha relación con la aparición de recidivas. La SLE para los tumores indiferenciados fue de 37 meses, mientras que los de bajo grado tardaron una media de 80 meses en presentar una recidiva. Así, el descenso de la curva de SLE (Figura

4.20) en los tumores de grado 3 el descenso es más brusco desde los primeros meses.

Comparando las tasas de supervivencia global de cada grado histológico, nuestros datos difieren de lo publicado por otros autores. En nuestro estudio, el 88.3 % de los tumores grado 1 sobreviven a los 5 años de seguimiento; porcentaje cercano al 91 % publicado por Zaino [203] y al 89 % publicado por Fujimoto [17], pero distante del 100 % de Li [206]. Donde encontramos más discordancia es en las tasas de SG de las neoplasias grado 3, ya que en nuestra muestra alcanzaron un 18.4 % de supervivientes; mientras que el resto de autores mencionados publicaron porcentajes cercanos al 60 % de supervivencia. Para explicar estas diferencias, debemos analizar el perfil tumoral de la población: un alto porcentaje de tumores indiferenciados y moderadamente diferenciados que suponen más del 55 % de la muestra, un 24 % de tumores no endometrioides y un 10 % de TMMM con una SG inferior al resto de tipos tumorales. De los 49 tumores en grado 3, 20 pertenecían a la extirpe de TMMM, lo que condiciona su pronóstico.

Debido a la implicación del grado de diferenciación en la supervivencia, el resultado de la primera biopsia, condiciona la planificación de estadiaje quirúrgico, como se comentó anteriormente. Por ello nos pareció interesante valorar la correlación de los resultados de la primera biopsia y la anatomía patológica definitiva, para valorar si la cirugía inicial era adecuada, insuficiente o demasiado agresiva para cada tumor. Para ello se realizó un análisis de concordancia, obteniendo un resultado de índice kappa de 0.611 y por tanto un nivel de concordancia sustancial (entre 0.61-0.80). Por tanto, la orientación al grado tumoral en la primera biopsia endometrial es de gran ayuda a la hora de plantear una estadificación adecuada a priori.

Una correcta **estadificación** del cáncer de endometrio, como establece la FIGO, ha demostrado mejorar la estimación de la supervivencia y de posibles recidivas, así como planificar la cirugía y el seguimiento posterior [103]. Como se puede deducir, la supervivencia disminuye de manera progresiva según progresa el estadio tumoral de las pacientes. Creasman en un informe anual con más de 8000 pacientes comprobaron cómo disminuía significativamente la supervivencia de las pacientes al incrementar el estadio tumoral con un Hazard Ratio de 16.1 [207]. Si comparamos sus tasas de supervivencia global según estadio con las nuestras, comprobamos que son casi superponibles. La excepción se identifica en el estadio III, en el que existe una diferencia importante de tasas, probablemente debido a los cambios en los criterio de estadificación FIGO del 2009, posteriores a la publicación de Creasman.

Estadio	Creasman [207]	Nuestro estudio
I	85 %	83.3 %
II	75 %	69 %
III	45 %	26 %
IV	25 %	19 %

Tabla 5.3: Comparativa de SG según distribución en estadios.

Más recientemente, en 2009, Watari, obtuvo supervivencias de más del 97 % en estadio I y del 85 % en estadio III [165]. Sin embargo, esas tasas de supervivencia no pueden compararse con nuestro estudio, ya que el tratamiento que recibieron esas pacientes consistía en cirugía radical con quimioterapia posterior con cisplatino, situación bastante lejana a la realidad de nuestro medio.

En la bibliografía revisada, la repercusión de los diferentes factores pronósticos sobre la supervivencia, viene expresada en tasas de supervivencia; pero en algunos casos es necesario hacer una aproximación en meses de vida. De esta manera, asimilaremos de una manera más realista el impacto en la vida de nuestras pacientes. Los casos de estadios avanzados, por ejemplo, tienen una esperanza de vida media inferior a 2 años (19 meses). Las diferencias entre la fase más precoz y un estadio avanzado del cáncer de endometrio, que estimamos en 67 meses de vida, suponen más de 5 años en nuestras pacientes. Aquellas pacientes con ganglios positivos o la serosa infiltrada (estadio III) se enfrentan a 20 meses menos de supervivencia que las del estadio anterior.

Si nos centramos en el estadio I, existen importantes diferencias en cuanto al pronóstico entre el T1a y el T1b. Mientras que en la fase más precoz del cáncer de endometrio encontramos una supervivencia media de 86.8 meses, en el segundo escalón de la progresión tumoral la supervivencia cayó hasta los 73 meses. La infiltración miometrial mayor del 50 % supuso una pérdida de un año en la supervivencia global de las pacientes de nuestro estudio.

Estas diferencias en estadios precoces fueron más llamativas cuando incluimos la edad como variable dependiente. Cuando el tumor infiltraba más del 50 %, el hecho de que la paciente sea mayor de 65 años supone 5 años menos de supervivencia global de manera significativa. Si desglosamos las linfadenectomías realizadas en estadio T1b, según la edad de nuestras pacientes, observamos que eran aquellas mayores de 65 años las que proporcionalmente se sometieron a menos linfadenectomías, probablemente por patologías

concomitantes que así lo impedían. Estos datos explicarían, la repercusión de la variable edad sobre la supervivencia global del estadio T1b.

También comprobamos como la supervivencia libre de enfermedad también se veía influenciada por el porcentaje de afectación del miometrio. Así, las recidivas aparecían 16 meses antes en aquellas pacientes en estadio IB que en las pacientes en estadio IA. Aunque según estudios de la GOG ya mencionados anteriormente la SLE a los 5 años para los tumores confinados en el endometrio es de 94 % y para los infiltrados más de la mitad del miometrio es del 59 %, en nuestra serie las diferencias eran menos marcadas con un 93 % y un 73 % respectivamente.

La **afectación cervical (II)** supone un estadio II en la clasificación FIGO 2009 y se asocia a un riesgo de recurrencia del 16 % en ausencia de enfermedad extrauterina. Fanning en 1991 estudió la implicación pronóstica del cérvix, y concluyó que la afectación estromal implicaba una supervivencia menor que la afectación glandular cervical [183]. Así, en el caso de nuestras pacientes con afectación cervical (estadio II), tuvieron una supervivencia media de 55.5 meses, lo que supuso una pérdida de 17 meses de vida respecto al estadio T1b. El compromiso cervical está íntimamente relacionado con el tamaño tumoral, el grado y la profundidad de la invasión miometrial; por lo que existen datos contradictorios sobre la significancia diagnóstica de manera independiente [184][104].

Un aspecto para el que no existe duda, es el valor de la **cirugía**, tanto como estadificación y como tratamiento; y así lo avalan todas las guías (SEGO, FIGO y ESMO). En nuestra muestra este hecho quedó reflejado en la comparación de la supervivencia entre aquellas pacientes que no pudieron ser intervenidas y, aquellas que se sometieron a una intervención quirúrgica aunque ésta fuera incompleta. Las primeras, vieron mermada su supervivencia hasta los 18 meses; mientras que, la supervivencia media de las operadas alcanzó los 71.

Si desglosamos el procedimiento quirúrgico al que se sometió cada paciente, la supervivencia varía con diferencias estadísticas significativas. La cirugía básica que supone una histerectomía con doble anexectomía tiene una supervivencia media estimada de 77.8 meses. En cambio para aquellas pacientes cuya cirugía resultó incompleta para su caso, la supervivencia media fue de 71.5 meses. Las intervenciones quirúrgicas más complejas incluyen la linfadenectomía pélvica y/o paraórtica, y la omentectomía y/o apendicectomía, y tienen una supervivencia media de casi 68 meses.

Sin embargo, para valorar el impacto de la cirugía en la supervivencia hay que ajustar cada tipo de procedimiento a cada caso. Por ello, clasificamos cada caso de manera cualitativa, como se explicó en el apartado de resultados. Así pudimos apreciar que las pacientes que se sometieron a una cirugía óptima según su estadio, tuvieron una supervivencia media de 81.2 meses; y aquellas intervenidas insatisfactoriamente se redujo su supervivencia a 45.6 meses, casi la mitad que las intervenidas de manera satisfactoria. Por último las pacientes que no llegaron a intervenir, como se comentó anteriormente, cayó su supervivencia a poco más de año y medio (18.5 meses).

Si observamos la Figura 4.24 llama la atención la existencia de un punto de inflexión en la supervivencia a los 50 meses, en los que la cirugía óptima consigue mejores resultados a largo plazo. Sin embargo, a las pacientes que no se les hizo linfadenectomía a partir de esos 50 meses de supervivencia, la curva cae como se observa en la gráfica. Este punto de inflexión ha motivado la aparición de numerosos estudios que defienden una actitud terapéutica más agresiva ante estas pacientes, especialmente en relación a la indicación de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

A pesar de lo publicado en los estudios ASTEC [114] y en la Cochrane [116], defendiendo la idea de que no existe evidencia de que la linfadenectomía disminuya las muertes por cáncer de endometrio ni las recidivas, sí se recomienda su realización en casos concretos como se explicó en la revisión bibliográfica. El estudio SEPAL concluyó que las pacientes de alto riesgo tenían mejor tasa de supervivencia con la linfadenectomía pélvica y paraaórtica (84 %) que cuando se realizaba sólo la linfadenectomía pélvica (69 %). Sin embargo, esta prolongación de la supervivencia no se producía en las pacientes de bajo riesgos [115]. Estos datos concuerdan con nuestros resultados aunque ambas poblaciones no son superponibles ya que en el estudio SEPAL la mayoría eran tumores tipo I y mujeres con una edad media 10 años menor que las pacientes de nuestro estudio.

Por tanto, las pacientes que se beneficiarán de dicha linfadenectomía son aquellas clasificadas de alto riesgo. La complejidad reside en clasificar a las pacientes con exactitud según el riesgo de afectación linfática, especialmente a las de riesgo intermedio, lo que determinará su tratamiento y pronóstico. Para ello, es necesario realizar una valoración global que comentaremos más adelante en el análisis multivariante.

Una conclusión es clara, la linfadenectomía pélvica y paraaórtica aporta una información muy valiosa sobre el pronóstico y puede evitar **tratamientos adyuvantes** innecesarios.

Hay que tener en cuenta que más de la mitad de nuestra muestra recibió algún tratamiento adyuvante. Respecto al papel de dicho tratamiento en la supervivencia, supuso ampliar la supervivencia media para este grupo en 56 meses. El 44 % restante, que no precisó ninguna terapia posterior a la cirugía, presentó una supervivencia media de 84 meses, ya que se trataba de estadios muy precoces y por tanto con buen pronóstico aunque las diferencias si fueron significativas. Sin embargo, en la revisión Cochrane de 2015, realizaron un metanálisis con 4 estudios multicéntricos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los estadios precoces (I-II). Los resultados demostraron que las pacientes con cáncer de endometrio avanzado (estadios III-IV) vivían aproximadamente el 25 % más si recibían quimioterapia adyuvante después de la primera cirugía [140].

Como hemos visto, el tratamiento adyuvante prolonga la supervivencia de nuestras pacientes, lo hace a expensas de disminuir la probabilidad de aparición de las recidivas. Aplicando los actuales protocolos que orientan la indicación de la adyuvancia, un 18 % de las pacientes de la muestra presentó una recidiva durante los años de seguimiento del estudio. Y de ese 18 % falleció el 70 %, un alto porcentaje. Si desglosamos la localización de las recidivas, deducimos que influye de manera relevante sobre la mortalidad. Cuando la recidiva ocurre a nivel vaginal la mortalidad supone un 36.4 %; mientras que una recidiva a distancia desencadena una mortalidad del 100 % de los casos durante los años estudiados.

Era esperable que si las **recidivas** afectan a la mortalidad, también repercutan en la supervivencia global, de manera estadísticamente significativa, reduciendo en 9 meses la supervivencia media, respecto a las pacientes que no sufren una recidiva. Pero no basta sólo con valorar la supervivencia global de nuestras pacientes, también debemos prever la aparición de las recidivas. Para ello, analizamos la supervivencia libre de enfermedad, que es aquella que estima el tiempo que transcurrirá desde el tratamiento primario hasta la aparición de recidiva. De esta forma podemos programar el seguimiento de cada paciente para controlar el desarrollo de recidivas y adelantar el tratamiento que precisen.

En nuestro estudio, el tiempo medio de aparición de dicha recidiva es de 19.96 meses; y el 87 % lo hizo en los tres primeros años. Estos datos son superponibles a lo revisado en la bibliografía: Fung-Kee-Fung en 2006 estimó un 88 % de recidiva en ese periodo [152], Zalewski en 2009 ampliaba la tasa de recidiva publicando que entre un 68 % y un 100 % de las recidivas ocurrían pasado 3 años [162], y en 2010 Otsuka [163] y Kumar [164] publicaban tasas de recidiva a los 3 años de 88 % y 77.8 % respectivamente. Por tanto los

tres primeros años tras el tratamiento son los más importantes en relación al seguimiento y búsqueda de posibles recaídas de nuestras pacientes.

Dada la íntima relación que guardan la SG Y la SLE, analizamos la influencia de los mismos factores en ambas. La única característica de las pacientes que tiene un efecto sobre la aparición de recaídas es la edad. Así, las pacientes menores de 65 años presentan una supervivencia libre de enfermedad mayor. Las mayores de 65 años sufrieron una recaída casi 20 meses antes que las más jóvenes, cómo se ve en la curva de la Figura 4.17^{ta}, las diferencias son mayores según se prolonga el tiempo de seguimiento. El resto de condiciones como la HTA, la diabetes, la obesidad o la menopausia; que si influían en la SG, no tienen ningún papel estadísticamente significativo en la aparición de recaídas.

En el caso de la SLE, el tiempo que tardamos en llegar al diagnóstico no funciona como factor de confusión, ya que en este caso no resulta significativo y por tanto no existe relación entre el tiempo que se tarda en diagnosticar el cáncer de endometrio y el tiempo de aparición de una recaída posterior al tratamiento. Otra variable relacionada con el proceso de diagnóstico, es la variable que llamamos urgencias. Las pacientes que acudieron a urgencias presentaron una supervivencia libre de enfermedad 24 meses menor que aquellas que acudieron a consulta ordinaria, con un p valor menor de 0.01. Al igual que ocurría con la supervivencia global, probablemente se relacione con las características tumorales y no con el hecho de acudir a urgencias.

Las características tumorales también juegan un papel importante en el desarrollo de recaídas. El grosor endometrial de los tumores actúa como factor pronóstico a la hora de predecir recaídas, con un HR de 1.028. Las diferencias descritas entre los tipos histológicos de cánceres de endometrio tipo 1 y tipo 2, también se ven reflejadas en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad de manera estadísticamente significativa. El tiempo medio libre de enfermedad se reduce casi a la mitad en el caso de padecer un tumor no endometriode, exactamente a 38 meses. Algo parecido ocurre en la supervivencia libre de enfermedad para los grados tumorales 1 y 2, que como se visualiza en la curva de la Figura 4.18, se distancia paralelamente, mientras que en los tumores grado 3 el descenso de la SLE es más brusco desde los primeros meses ya que el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad son 37 meses.

Los datos del estudio anatomopatológico nos ayudan a clasificar a las pacientes en el grupo de alto riesgo de recaída; pero es difícil de establecer su nivel de influencia como variables

independientes, dada su íntima relación con otros factores, que pueden comportarse como factores de confusión, como la infiltración miometrial, afectación ganglionar y por tanto, el estadio.

El estadio era el factor pronóstico más importante para la SG, y es lógico pensar que la posibilidad de recidiva varíe en función de la extensión tumoral. Así, el 81 % de los carcinomas en estadio III recidivaron durante el periodo analizado; frente al 50 % de las pacientes diagnosticadas en estadio II, con diferencias más que significativas. Se excluyeron aquellas pacientes en estadio IV o con estadiaje incompleto puesto que ninguna de ellas alcanzó la remisión completa.

En un estudio de 1987 [104], publicaron que tan sólo un 1 % recidivaron; dato que contrasta con el 11 % de los tumores IA de nuestra muestra. En un término medio se encuentra los datos de un estudio más reciente de 2013, con 182 pacientes donde el 6 % desarrollaron una recidiva en los primeros meses[201]. Estas diferencias se deban probablemente a las distintas características poblaciones, siendo la publicada en 1987 una muestra de buen pronóstico a priori.

En lo que al estadio T1b se refiere, sí que existe una mayor concordancia de resultados ya que en el primer estudio mencionado el 37 % presentaron alguna recurrencia [104], y en nuestros casos se produjo en el 34 %. Si observamos la curva de SLE de la Figura 4.21, nos daremos cuenta que entre cada estadio hay una diferencia de unos 20 meses, pero las dos primeras curvas corresponden al mismo estadio, T1a y T1b. Es decir, el impacto de la infiltración profunda del miometrio en las recidivas, es igual de relevante que un salto al nivel siguiente de estadificación.

Otro factor importante que influirá notablemente sobre la aparición de recidivas es el **tratamiento** quirúrgico que recibe la paciente. Aquellas pacientes que no fueron candidatas para la cirugía, presentaron una SLE tres veces menor que aquellas que se operaron aun incluyendo las intervenciones incompletas. Cuando la intervención se llevó a cabo pero de manera insatisfactoria, la recidiva aparece en un tiempo medio de 37.6 meses, lo que supone la mitad de tiempo que las pacientes intervenidas de manera óptima. Por tanto, el tratamiento quirúrgico no sólo es imprescindible para un correcto estadiaje sino que también tiene una repercusión importantísima en la supervivencia. En los casos clasificados como controvertidos, son aquellos a los que no se les realizó linfadenectomía ya que no existía consenso en la bibliografía, y como vimos supone una disminución tanto de la

SG como de SLE.

Al igual que ocurría con la supervivencia global, a los 50 meses del diagnóstico se produce un punto de inflexión en el tiempo de recidiva que tienen las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía según lo indicado por algunos autores, y aquellas a las que no. De manera que existe una diferencia significativa de 10 meses en la supervivencia libre de enfermedad. Por tanto, a pesar de que la revisión Cochrane concluyó que no existe evidencia de que la linfadenectomía disminuya las muertes por supervivencia tanto global como libre de enfermedad. Por tanto, a pesar de que la revisión Cochrane concluyó que no existe evidencia de que la linfadenectomía disminuya las muertes por cáncer de endometrio ni las recidivas; en nuestro estudio sí tiene un impacto significativo en la supervivencia tanto global como libre de enfermedad [116]. El estudio ASTEC coincide con nuestras conclusiones, ya que demostraron una supervivencia libre de recidiva a los 5 años del 73 % en las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía, y 79 % al grupo que no se les realizó [114].

Respecto a la repercusión del tratamiento adyuvante en la aparición de recidiva, encontramos diferencias estadísticamente significativas. Aquellos tumores en los que no estuvo indicado el tratamiento adyuvante tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 81.4 meses, mientras que las pacientes que sí recibieron tratamiento adyuvante presentaron una supervivencia libre de enfermedad reducida a 49.3 meses. Esto se debe a las propias características del tumor que han condicionado la propia indicación del tratamiento y no por el hecho en sí de recibir la adyuvancia.

Análisis multivariante

Como hemos analizado previamente, son numerosos los factores que van a condicionar el pronóstico del cáncer endometrial. En función de los factores pronósticos que presente cada paciente, se verá condicionado el planteamiento quirúrgico y terapéutico a realizar. Aunque existen numerosos artículos al respecto, no existe un consenso claro y son estudios difícilmente comparables entre sí debido al distinto tamaño muestral, a la distribución de los tipos tumorales, a los tratamientos recibidos; en resumen, debido a su heterogeneidad.

Para establecer el grado de influencia en la SG y SLE de cada variable independiente, realizamos un análisis multivariante incluyendo: edad mayor o menor de 65 años, HTA, grosor endometrial, tipo tumoral, grado tumoral, estadio tumoral y categoría quirúrgica.

De ellas, la edad, el grado tumoral y el estadio resultaron ser factores pronósticos asociados de manera estadísticamente significativa tanto para la SG como para la SLE.

La edad es considerada por la mayoría de autores como un factor de riesgo independiente en el carcinoma endometrial (Zaino [203], Zhang [14], Kosary [204]) y avalado también por la SEGO en su oncoguía más reciente. Para facilitar el análisis, dividimos nuestras pacientes en dos grupos, poniendo como punto de corte los 65 años, con un HR de 2.47 para la SG y de 1.79 para la SLE. Sin embargo, también existen publicaciones que no consideran la edad como un factor determinante e independiente en sus análisis multivariantes como Huvila [201], Li [206] y la ESMO.

El grado tumoral juega un papel clave en la supervivencia, y así lo avalan numerosos estudios y nuestro análisis univariante. Su íntima relación con otros factores como la infiltración tumoral, el tipo histológico, la invasión linfovascular, entre otros, puede resultar complicado establecer su nivel de influencia. De hecho, su estrecha relación con el tipo histológico probablemente sea la causa de que este último no resultara estadísticamente significativo en el estudio multivariante a pesar de sí resultar significativo en el univariante.

En nuestro estudio multivariante el grado de diferenciación sí resultó un factor estadísticamente significativo y de gran peso tanto para la SG como para la SLE. El hazard ratio hallado en el análisis multivariante de la SG fue de 2.86 en el grupo de pacientes con grado 2 frente al grupo con grado 1 y de 3.73 con grado 3 frente al grado 1; y en el caso de la SLE obtuvimos cifras similares. Por tanto, el grado tumoral es un potente factor predictor tanto de supervivencia como de aparición de recidivas. Coincidimos en esta afirmación con numerosos autores mencionados (Li [206], Huvila [201], Steiner [205], Kosary [204], Creasman [174], Fujimoto [17] así como las sociedades española y europea (SEGO y ESMO), llegando a ser valorado como el factor de recidiva más importante en el caso de tumores en estadio I.

En nuestro estudio la variable más importante como factor pronóstico resultó ser el estadio tumoral tanto para SG y SLE, como se mostraba en la tabla resumen del análisis. Así lo demostraron anteriormente, Steiner [205], Kosary [204], Zhang [14] y Li [206] en sus respectivas publicaciones. Fujimoto [17] por su parte, discrepa ya que en su análisis multivariante no resultó estadísticamente significativo. Dado que la variable estadio lleva implícita otras variables como la invasión miometrial, la afectación ganglionar o las metástasis a distancia, y condiciona el tratamiento quirúrgico y adyuvante, era lógico

prever que sería el factor principal a tener en cuenta a la hora de pronosticar la aparición de recidiva o fallecimiento de las pacientes afectadas por carcinoma endometrial. Por ello queda demostrado que el objetivo de la estadificación FIGO 2009 se ha cumplido, puesto que el estadiaje es el factor que mejor pronostica el comportamiento del tumor; como había publicado en 2002 el estudio EURO CARE-4 [187].

Como hemos comprobado, el comportamiento de un tumor está basado en una compleja interacción de diferentes factores, por lo que el conocimiento del riesgo específico de cada paciente permitirá una mejor estimación del pronóstico y, potencialmente confeccionar un tratamiento individualizado. Además de los datos clínicos de los que disponemos, el hecho de intentar encontrar subgrupos poblacionales de pacientes con tumores con características moleculares y comportamientos biológicos diferentes ha sido y es una de las metas de la investigación oncológica actual, encaminada a ofrecer terapias individualizadas que permitan optimizar los resultados terapéuticos disminuyendo al máximo los efectos adversos [21]. Sin embargo, la patología hipertensiva no tiene repercusión negativa sobre la supervivencia. En un estudio de junio 2014, sorprendentemente la hipertensión en mujeres de raza negra con cáncer de endometrio, era un factor que disminuía el riesgo general de muerte por cáncer de endometrio [22].

6. Conclusiones

6.1. Análisis general

1. La población de la provincia de Salamanca presenta una incidencia de carcinoma endometrial en los años estudiados superior a la media nacional (24.5 casos por cada 100000 mujeres/año).
2. Existen diferencias significativas en la edad media de desarrollo de cáncer de endometrio en la provincia salmantina entre las regiones de Ciudad Rodrigo y Béjar con una media de 71 años, muy superior a lo publicado, mientras que en Salamanca capital la edad media es de 65 años, más acorde con los datos publicados en la bibliografía.
3. Los principales factores de riesgo encontrados fueron: hipertensión arterial (40 %), obesidad (30 %), ambas asociadas en un 20 % de casos, diabetes mellitus (18.8 %), nuliparidad (16.6 %) y menopausia tardía (14 %).
4. El 6 % de las pacientes presentaba como antecedente personal un cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno; el 90 % de ellas desarrolló el carcinoma endometrial por encima de los 50 años. El tipo de tumor endometrial que desarrollaron fue mayoritariamente de tipo I y de alto grado histológico.
5. La distribución de los estadios tumorales y los procedimientos quirúrgicos realizados son acordes a los revisados en la bibliografía, salvo un 18 % de los casos en estadio T1b considerados como controvertidos y con indicación de linfadenectomía pélvica y paraórtica según las recomendaciones actuales.

6. La población de nuestro estudio según los criterios europeos de la ESMO, se clasifica como una población de riesgo intermedio-alto, ya que tan sólo el 40 % de las pacientes pertenece al grupo de bajo riesgo.
7. El 50 % de las pacientes precisó tratamiento adyuvante, mayoritariamente braquiterapia y el 18 % presentó recidivas a distancia (39.5 %), en vagina (29 %) y en ganglio linfáticos (16 %); tratadas en un 70 % con quimioterapia.

6.2. Análisis de perfil tumoral

8. La edad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, un grosor endometrial mayor de 30 mm y estadios avanzados, son factores asociados a un mayor grado histológico, de manera estadísticamente significativa.
9. La obesidad, un grosor endometrial mayor de 28 mm y estadios avanzados en el momento del diagnóstico son factores asociados al tipo tumoral no endometriode, de manera estadísticamente significativa.
10. El perfil tumoral de la población estudiada se caracteriza por un 76 % de tumores endometrioides, 24 % de tumores no endometrioides y un alto porcentaje (55 %) de tumores de moderado y alto grado histológico.
11. Los tumores de tipo Mulleriano Mixto Mesodérmico (TMMM) suponen un 10 % de todos los tumores, y por tanto son los terceros en frecuencia. La mayoría se encontraban en estadios avanzados y con una SG y SLE menor que el resto de tumores estudiados.
12. En nuestra muestra, los tumores con receptores hormonales positivos pertenecían a tumores de endometrio tipo I en un 85 %. El 87.6 % de las pacientes con tumores RE positivos eran menopaúsicas. Todos aquellos tumores que no poseían receptores para progesterona se encontraban en estadios avanzados y tuvieron una SG 14 meses menor que la SG media de la muestra.

13. La mutación en el gen p53 fue la más frecuente (34.5%), se asoció a tumores de alto grado histológico y el 50% recidivaron, aunque no tuvo repercusión sobre la supervivencia global. La alteración del gen codificante de p16 fue la mutación menos frecuente.
14. La mutación en el gen PI3K se encontró en el 19% de los tumores analizados, 80% de ellos de tipo endometriode. Además se asoció con tumores de alto grado y que presentaban invasión miometrial, por lo que se considera un signo de mal pronóstico con una mortalidad asociada del 50% en nuestros datos.
15. El 7.3% presentó la mutación en el sistema β -catenina/E-cadherina, de los cuales el 90% fueron de tipo I y grado 1. El 60% de ellos infiltraban más del 50% del miometrio y casi la mitad necesitaron tratamiento adyuvante.
16. Debido al tamaño reducido del subgrupo de la muestra al que se realizó el análisis inmunohistoquímico del sistema de reparación de emparejamientos erróneos (MMR), los datos no son suficientemente significativos para extraer alguna conclusión al respecto.

6.3. Análisis de la supervivencia

17. Los factores pronósticos para la supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas según el análisis univariante fueron: edad, hipertensión, grosor endometrial, tiempo en alcanzar el diagnóstico, consulta en urgencias, tipo tumoral, grado tumoral, estadio, tipo de intervención quirúrgica y tratamiento adyuvante.
18. El tiempo medio de aparición de las recidivas fue de 19.96 meses; y el 87% de ellas ocurrió en los tres primeros años; por tanto, esos tres primeros años tras el tratamiento son los más importantes en relación al seguimiento y búsqueda de posibles recaídas de nuestras pacientes.

19. Los factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad con diferencias estadísticamente significativas según el análisis univariante fueron: edad, grosor endometrial, consulta en urgencias, tipo tumoral, grado tumoral, estadio, tipo de intervención quirúrgica y tratamiento adyuvante.

20. Los factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas según el análisis multivariante fueron: edad, grado tumoral y estadio tumoral.

Lista de acrónimos

- ACE: Adenocarcinoma de endometrio
- ACOG: American College of Obstetrics and Gynecologists
- BT: Braquiterapia
- CE: Cáncer de endometrio
- DIU: Dispositivo intrauterino
- DM: Diabetes Mellitus
- EGFR: Endothelial Grow Factor Receptor
- ESMO: European Society Medical Oncology
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- GOG: Gynecologic Oncology Group
- HDR: Braquiterapia de alta tasa
- HR: Hazard Ratio
- HTA: Hipertensión arterial
- IARC: International Agency for Research on Cancer

- IBSAL: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
- IC: Intervalo de Confianza
- IGFR: Insuline Grow Factor Receptor
- IMC: Índice de Masa Corporal
- LEQ: Lista de Espera Quirúrgica
- MMR: Mecanismo de reparación de emparejamientos erróneos
- MSI: Inestabilidad de microsatélites
- MYC: Myelocytomatosis viral oncogene homologue
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: Odds Ratio
- PORTEC: Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer
- QT: Quimioterapia
- RE: Receptores de Estrógenos
- RM: Resonancia Magnética
- RP: Receptores de Progesterona
- RR: Riesgo Relativo
- RT: Radioterapia
- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

-
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
 - SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica
 - SG: Supervivencia Global
 - SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad
 - SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico
 - TAC: Tomografía Axial Computerizada
 - THS: Terapia Hormonal Sustitutiva
 - TMMM: Tumor Mülleriano Mixto Mesodérmico

Bibliografía

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49:1374–1403.
- [2] Informe Globocan 2012. International Agency for Research of Cancer.
- [3] Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):575.
- [4] Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007 Nov;25:5158.
- [5] Lachance JA, Everett EN, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):470.
- [6] Yap OW, Matthews RP. Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus. *J Natl Med Assoc*. 2006 Dec;98(12):1930–3.
- [7] Escribano García S, Vega Alonso T, Lozano Alonso J, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, Castrodeza Sanz J, et al. Patrón epidemiológico de la obesidad en Castilla y León y su relación con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):63-64.

-
- [8] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb;371:569-78.
- [9] 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 May;98(9):1582-5.
- [10] Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):518–25.
- [11] Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010 Dec;21(12):2303–8.
- [12] Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, Goff B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Jul;90(1):150-7.
- [13] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr;348(17):1625-38.
- [14] Zhang Q, Shen Q, Celestino J, Milam MR, Westin SN, Lacour Ra, et al. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):186.
- [15] Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):276–80.
- [16] Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(1):255–63.

- [17] Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Sep;126(3-5):113–20.
- [18] Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer*. 2005 Jun;92(11):2070-5.
- [19] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012. Disponible en www.msssi.gob.es.
- [20] Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003 May 10;104(6):669-76.
- [21] Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000 Feb;11(2):185-92.
- [22] Ruterbusch JJ, Ali-Fehmi R, Olson SH, Sealy-Jefferson S, Rybicki BA, Hensley-Alford S, et al. The influence of comorbid conditions on racial disparities in endometrial cancer survival. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6):627.
- [23] Pocobelli G, Doherty JA, Voigt LF, Beresford SA, Hill DA, Chen C, et al. Pregnancy history and risk of endometrial cancer. *Epidemiology*. 2011 Sep;22(5):638–45.
- [24] Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998 Jun 10;76(6):784-6.
- [25] Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Lewis JL Jr, et al. Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1991 Mar 15;133(6):554–9.
- [26] Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women.

- Int J Cancer 1995 May 16;61(4):485–90.
- [27] Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer*. 2004 Feb 10;108(4):613-9.
- [28] Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1;126(1):208-16.
- [29] Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968 – 2004. *Br J Cancer*. 2006 Aug 7;95(3):385-9.
- [30] Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twigg LB, Barrett RJ, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer*. 1993 May 8;54(2):243-8.
- [31] Deligeoroglou F, Michailidis E, Creatsas G. Oral Contraceptives and Reproductive System Cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;997:199–208.
- [32] Nelson AL. Contraindications to IUD and IUS use. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S76-81.
- [33] Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):518–25.
- [34] Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD000402.
- [35] Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jul 1;143(5):569-73.
- [36] Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and

- discontinued use of conjugated estrogens. *New Engl J Med.* 1985 Oct 17;313(16):969-72.
- [37] Comino R, Lubian D. Tratamiento hormonal sustitutivo y otras neoplasias. *Cuadernos de Medicina reproductiva.* 1998;4:235-88.
- [38] 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 Oct 1;290(13):1739-48.
- [39] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1475-8.
- [40] Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012 Jun;38(4):318-28.
- [41] Nasu K, Takai N, Nishida M, Narahara H. Tumorigenic Effects of Tamoxifen on the Female Genital Tract. *Clin Med Pathol.* 2008;1:17-34.
- [42] Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Lindroos A, Kariola R, Järvelä I, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4609-16.
- [43] Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med.* 2009 Jan;11(1):42-65.
- [44] Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Lifetime risk for colon, endometrial, and ovarian cancer in individuals compared with the general population. *Lancet Oncol* 2009; 10:400.

- [45] Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18;94(18):1358-65.
- [46] Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC Jr, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jul;94(1):208-11.
- [47] Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2013 Jan;62(1):111-23.
- [48] Berek J, Hacker N. *Oncología Ginecológica.* 5^a ed. Lippincott William & Wilkins; 2010. p. 16-21.
- [49] Kacinski BM, Chambers SK, Stanley ER, Carter D, Tseng P, Scata KA, et al. The cytokine CSF-1 (M-CSF) expressed by endometrial carcinomas in vivo and in vitro, may also be a circulating tumor marker of neoplastic disease activity in endometrial carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Sep;19(3):619-26.
- [50] 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 Jul;167(1):227-32.
- [51] Leiserowitz GS, Harris SA, Subramaniam M, Keeney GL, Podratz KC, Spelsberg TC. The proto-oncogene c-fms is overexpressed in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 May;49(2):190-6.
- [52] Mutter GL, Wada H, Faquin WC, Enomoto T. K-ras mutations appear in the premalignant phase of both microsatellite stable and unstable endometrial carcinogenesis. *Mol Pathol.* 1999 Oct;52(5):257-62.
- [53] Oehler MK, Brand A, Wain GV. Molecular genetics and endometrial cancer. *J Br Menopause Soc.* 2003 Mar;9(1):27-31.
- [54] McConechy MK, Ding J, Cheang MC, Wiegand KC, Senz J, Tone AA, et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2012 Sep;228(1):20-30.

- [55] Monk BJ, Chapman JA, Johnson GA, Brightman BK, Wilczynski SP, Schell MJ, et al. Correlation of C-myc and HER-2/neu amplification and expression with histopathologic variables in uterine corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov;171(5):1193-8.
- [56] Shen WH, Balajee AS, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell.* 2007 Jan 12;128(1):157-70.
- [57] Hayes MP, Douglas W, Ellenson LH. Molecular alterations of EGFR and PIK3CA in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009 Jun;113(3):370-3.
- [58] Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Nov 1;18(21):5856-64.
- [59] Kruse JP, Gu W. SnapShot: p53 posttranslational modifications. *Cell.* 2008 May 30;133(5):930-31.
- [60] Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10;24(29):4783-91.
- [61] Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Suman VJ, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1996 Aug;62(2):192-8.
- [62] Chène P. Inhibiting the p53-MDM2 interaction: an important target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003 Feb;3(2):102-9.
- [63] Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2005 Dec 1;65(23):10669-73.
- [64] Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Iversen OE, Jacobs IJ, Akslen LA, et al. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2000 Sep;6(9):3607-13.
- [65] O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006 Jan;13(1):8-15.

- [66] Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda JM, Gayoso-Diz P, Barros-Angueira F, Gándara-Rey JM, García-García A. p16(INK4a)/CDKN2 expression and its relationship with oral squamous cell carcinoma is our current knowledge enough? *Cancer Lett.* 2011 Jul 28;306(2):134-41.
- [67] American College of Obstetrician and Gynecologists. Practice Bulletin. Lynch Syndrome. 2014;147.
- [68] Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N, Ito K, Matsuzaki S, Konno R, et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2000 Oct;19(4):335-41.
- [69] Tangen IL, Werner HM, Berg A, Halle MK, Kusonmano K, Trovik J, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):3003-10.
- [70] Park RC. Principles and practice in gynaecologic oncology. Hoskins WJ ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1992. p. 663-693.
- [71] Tavassoli FA, Devilee P, World Health Organization. Tumours of the Breast and Female Genital Organs-Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press; 2003.
- [72] Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Guía Clínica del Adenocarcinoma de endometrio; 2007.
- [73] Pekin T, Yildizhan B, Eren F, Pekin O, Yildizhan R. Adenocarcinoma, adenoacanthoma, and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(2):151-3.
- [74] Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL, Morrow CP, Bentley RC, Cappellari JO, et al. Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol.* 1998 Nov;22(11):1379-85.
- [75] Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Groben PA, Bae-Jump V, Boggess JF, Fowler WC Jr, et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference?

- Cancer. 2004 Nov 15;101(10):2214-21.
- [76] Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*. 1982 Apr 15;49(8):1511-23.
- [77] Ioffe OB, Simsir A, Silverberg SG. *Ginecología oncológica práctica*. México: McGraw-Hill Intereamericana; 2006. p.163-242.
- [78] Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol*. 2005 Oct;29(10):1316-21.
- [79] Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2004 May;11(3):117-42.
- [80] McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol*. 2002 May;55(5):321-5.
- [81] Taylor NP, Gibb RK, Powell MA, Mutch DG, Huettnner PC, Goodfellow PJ. Defective DNA mismatch repair and XRCC2 mutation in uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan;100(1):107-10.
- [82] Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol*. 2004 Jul 21;2-24.
- [83] Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Feb;102(2):133-6.
- [84] Clark TJ. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Aug;16(4):305-11.
- [85] Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep;30(3):332-40.

- [86] Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1510–7.
- [87] Sociedad de Ginecología y Obstetricia. Protocolos SEGO: Histeroscopia en consulta. *Progresos Obstetricia y Ginecología*. 2014;57(7):325-38.
- [88] Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 May;31(5):560-6.
- [89] Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kietlinska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(1):26-9.
- [90] Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensivity in the detection of endoemtrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995 Aug;40(8):553-5.
- [91] Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1765–72.
- [92] Jou P. La histeroscopia en el cáncer de endometrio. En: Cabero LL, Iglesias X, Balagueró LL, Xercavins J. XII curso intensivo de formación continuada. *Ginecología Oncológica*. Madrid: Laboratorios Menarini. 2005;133-6.
- [93] Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):463-8.
- [94] Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Apr;33(4):247-52.

- [95] Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M, Avinoach I. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Jul-Aug;12(4):372-5.
- [96] Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Sep;32(9):856-60.
- [97] Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1994 Jul;84(1):12-6.
- [98] Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):196-201.
- [99] Diefenbach CS1, Shah Z, Iasonos A, Barakat RR, Levine DA, Aghajanian C, et al. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Feb;104(2):435-42.
- [100] Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I, et al. Combined assay of serum levels of CA125 and CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994 Sep;54(3):321-6.
- [101] Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, Vrotsou K, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jan;19(1):141-6.
- [102] Signorelli M, Guerra L, Buda A, Picchio M, Mangili G, Dell'Anna T, et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov;115(2):231-5.
- [103] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO para el Cáncer de Endometrio. 2009.

- [104] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
- [105] Creasman WT, Lukeman J. Role of the fallopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer*. 1972 Feb;29(2):456-7.
- [106] Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 1996 Aug;62(2):169-73.
- [107] Barlin J, Wysham W, Ferda A, Khoury-Collado F, Cassella D, et al. Location of EC in Patients Who Die. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(9):1527-31.
- [108] Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol*. 2014 Jan;25(1):30-5.
- [109] Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol*. 1992 Aug;46(2):145-9.
- [110] Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL, et al. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Feb;104(2):401-5.
- [111] Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):833-8.
- [112] Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer Seminar. *Lancet*. 2015 Sep 4.
- [113] Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial

- cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3668-75.
- [114] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Erratum in: *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1764.
- [115] 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 Apr 3;375(9721):1165-72.
- [116] May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007585.
- [117] Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2640-6.
- [118] Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8.
- [119] Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2):253-9.
- [120] Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T, Yokoyama T, Shiroyama Y, Wroblewski J. Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Aug;20(6):1000-5.
- [121] Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet*

- Gynaecol Res. 2014 Feb;40(2):301-11.
- [122] Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):100-3.
- [123] Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):163-9.
- [124] Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):435-9.
- [125] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
- [126] Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):816-23.
- [127] Grupo de Braquiterapia de la SEOR y del Grupo de Braquiterapia de la SEFM. Documento de consenso en el tratamiento del carcinoma de endometrio con braquiterapia. Marzo 2011.
- [128] McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2001 May;81(2):273-8.
- [129] Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):155-9.

- [130] The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate-brachytherapy for carcinoma of endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(3):779-90.
- [131] Humber C, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003915.
- [132] Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG, Boente MP. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):635-42.
- [133] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):36-44.
- [134] Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008 Jan;108(1):226-33.
- [135] Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006 Aug 7;95(3):266-71.
- [136] McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2001 May;81(2):273-8.
- [137] Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, De Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) \pm chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(18):274.
- [138] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from

- two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2422-31.
- [139] Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):190-5.
- [140] Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15;5:CD010681.
- [141] Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD007926.
- [142] Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod*. 2006 Apr;21(4):1070-5.
- [143] Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Oct;20(7):1170-87.
- [144] Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol*. 2013 Jul;122(1):7-14.
- [145] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Jan;92(1):4-9.
- [146] Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):651-7.
- [147] Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):924-7.

- [148] Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Long-term outcomes after progestogen treatment for early endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;53(6):566-70.
- [149] Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun;121(6):1172-80.
- [150] Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Dec;205(6):518-25.
- [151] Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1195-200.
- [152] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):520-9.
- [153] Smith RS, Kapp DS, Chen Q, Teng NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Oct 1;48(3):767-78.
- [154] Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG, Boente MP. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):635-42.
- [155] Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, Alektiar KM, Aghajanian C, Hummer AJ, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):480-8.
- [156] Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol.* 1996 Feb;60(2):288-91.

- [157] Weber B, Mayer F, Bougnoux P, et al. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:453 (abstract).
- [158] Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, Herzog T, Sorosky J, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1173-8.
- [159] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2000 May-Jun;20(3B):1977-84.
- [160] Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):124-9.
- [161] Kyo S, Hashimoto M, Maida Y, Mizumoto Y, Nakamura M, Takakura M, et al. Analysis of outcome of Stage I-III endometrial cancer treated with systematic operation omitting paraaortic lymphadenectomy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):170-3.
- [162] Zalewski K, Rzepka J, Madry R, Dańska-Bidzińska A, Bidzinski M. Analysis of risk factors for recurrence after treatment of endometrial uterine cancer. *Ginekol Pol*. 2009 Sep;80(9):687-93.
- [163] Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma: Implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol*. 2010 Dec;119(3):506-10.
- [164] Kumar VJ, Nin CY, Kuei LY, Tan KH, Yeo R, Lam PY. Survival and disease relapse in surgical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus after adjuvant vaginal vault brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):564-9.
- [165] Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, et al. Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant

- chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Dec;19(9):1585-90.
- [166] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55-65.
- [167] Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2368-77.
- [168] Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2368-77.
- [169] Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):87-93.
- [170] Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, Brabbins D, Chen P, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):887-92.
- [171] Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol*. 1985 Mar;20(3):298-306.
- [172] Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000 Oct;79(1):79-85.
- [173] Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage—a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1115-21.
- [174] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al.

- Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Oct;83 Suppl 1:79-118.
- [175] Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer.* 1993 Jun 1;71(11):3697-702.
- [176] Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1272-6.
- [177] Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer.* 1992 Jan;2(1):9-22.
- [178] Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000 Apr;77(1):55-65.
- [179] Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2007 Nov;31(11):1653-61.
- [180] Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):786-96.
- [181] Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1989 Nov;74(5):775-80.
- [182] Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1992 Sep;2(5):225-235.
- [183] Fanning J, Alvarez PM, Tsukada Y, Piver MS. Prognostic significance of the extent of cervical involvement by endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1991 Jan;40(1):46-7.

- [184] Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):9-13.
- [185] Sivridis E, Buckley CH, Fox H. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 Oct;94(10):991-4.
- [186] Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, Ismiil N, Thomas G, Covens A, et al. Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jun;129(6):912-7.
- [187] Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784-96.
- [188] Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):831-41.
- [189] Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Feb;80(2):139-44.
- [190] Sorbe B, Risberg B, Frankendal B. DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 Jul;38(1):22-7.
- [191] Wagenius G, Bergström R, Strang P, Gerdes U, Rogo K, Tribukait B, et al. Prognostic significance of flow cytometric and clinical variables in endometrial adenocarcinoma stages I and II. *Anticancer Res.* 1992 May-Jun;12(3):725-32.
- [192] Mauland KK, Wik E, Salvesen HB. Clinical value of DNA content assessment in endometrial cancer. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014 May;86(3):154-63.
- [193] Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, et al. Mutations in PTEN

are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res.* 1997 Sep 15;57(18):3935-40.

- [194] Jeon YT, Kang S, Kang DH, Yoo KY, Park IA, Bang YJ, et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expressions in endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Sep;13(9):1538-42.
- [195] Liu WT, Jiao HL, Yang YL, Wang D, Zhang WM. Correlation of E-cadherin hypermethylation to tumorigenesis and development of gastric cancer. *Ai Zheng.* 2007 Nov;26(11):1199-203.
- [196] Lösch A, Kohlberger P, Gitsch G, Kaider A, Breitenacker G, Kainz C. Lysosomal protease cathepsin D is a prognostic marker in endometrial cancer. *Br J Cancer.* 1996 Jun;73(12):1525-8.
- [197] Falcón O, Chirino R, León L, López-Bonilla A, Torres S, Fernández L, et al. Low levels of cathepsin D are associated with a poor prognosis in endometrial cancer. *Br J Cancer.* 1999 Feb;79(3-4):570-6.
- [198] Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986 Apr;67(4):463-7.
- [199] Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, Mori M, Uchiyama M, Iwasaka T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999 Mar;72(3):351-9.
- [200] Ingram SS, Rosenman J, Heath R, Morgan TM, Moore D, Varia M. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jul;17(1):21-7.
- [201] Huvila J, Talve L, Carpén O, Edqvist PH, Pontén F, Grénman S, et al. Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):463-9.
- [202] Ambros RA, Kurman RJ. Combined assessment of vascular and myometrial invasion

- as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer*. 1992 Mar 15;69(6):1424-31.
- [203] Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1):81-6.
- [204] Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb;10(1):31-46.
- [205] Steiner E, Eicher O, Sagemüller J, Schmidt M, Pilch H, Tanner B, et al. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):197-203.
- [206] Li B, Wu LY, Li SM, Zhang WH, Zhang R, Ma SK. Multivariate analysis of prognostic factors in endometrial carcinoma. *Ai Zheng*. 2004 Sep;23(9):1085-8.
- [207] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
- [208] Ueda Y, Matsumura Y, Egawa-Takata T, Miyake T, Miyatake T, Yoshino K, et al. Disease-free interval after primary treatment predicts prognosis of recurrent endometrial carcinoma. *Anticancer Res*. 2010 Oct;30(10):4347-52.
- [209] Ueda Y, Enomoto T, Egawa-Takata T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, et al. Endometrial carcinoma: better prognosis for asymptomatic recurrences than for symptomatic cases found by routine follow-up. *Int J Clin Oncol*. 2010 Aug;15(4):406-12.
- [210] Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:3-5.

- [211] Maneschi F, Ceccacci I, Perugini A, Pane C, Simeone A, Manicone A. Endometrial cancer: prognostic significance of risk classification based on pre-intraoperative findings. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):521-7.
- [212] Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Antonio Mateos, José Ramón Quirós, Araceli Alemán, Dolores Rojas, Ana Torrella, Matilde Chico, Marisa Vicente, José María Díaz, Nerea Larrañaga, Rafael Marcos-Gragera, María José Sánchez, Josefina Perucha, María Ramos, Carmen Navarro, Eva Ardanaz, Jàmnic Bigorra, Pilar Rodrigo, Rafael Peris Bonet. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.
- [213] Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII*. Lyon: IARC Scientific Publication, 1997.
- [214] Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T, Yokoyama T, Shiroyama Y, Wroblewski J. Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Aug;20(6):1000-5.
- [215] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
- [216] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
- [217] Jensen OM, Estève J, Møller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*. 1990;26(11-12):1167-256.
- [218] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Oncoguía SEGO para el Cáncer de endometrio*. 2016.

-
- [219] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- [220] Hirai M, Hirono M, Oosaki T, Hayashi Y, Yoshihara T, Matsuzaki O. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Aug;66(2):155-62.