



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NO.4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS GANGLIOS
METASTÁSICOS EN CÁNCER DE ENDOMETRIO**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. CELINA MATUS HERNÁNDEZ

TUTOR DE LA TESIS

DR. GERMAN MAYTORENA CÓRDOVA

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ



CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NÚMERO 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la **Dra. Celina Matus Hernández**, residente de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su **tesis y otorgo la autorización para su presentación y defensa de la misma.**

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
UMAE 4 “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE 4 “Luis Castelazo Ayala”

ASESOR:

Dr. German Maytorena Córdova
Coordinador del servicio de Ginecología Oncológica

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis de manera especial a mis padres, Carolina y José, pues ellos son el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentaron en mí, las bases de responsabilidad, humildad y ejemplo de superación. Han hecho esfuerzos y sacrificio, para darnos la herencia más valiosa que podemos recibir mis hermanos y yo, nuestra educación. Papá gracias por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida; A ti Mamá, pues tus virtudes infinitas y tu gran corazón me llevan a admirarte cada día más, en tí encuentro el espejo en el cual me quiero reflejar.

Luciano y Kevin, con quienes he compartido momentos inolvidables. Gracias por darme una mano cuando siempre los necesité, son mis hermanos menores y a veces pareciera al revés. Es irreproducible todo lo que me han aportado!, Sé que siempre tendré su valioso e incondicional apoyo y espero sigamos siendo esa familia que ríe, llora, se cae y se levanta, para enfrentar los retos y obstáculos que se presenten.

Martín, tú has sido mi mano derecha durante todo este tiempo, te agradezco por aportar considerablemente en mi proyecto, por tu paciencia y por tu amor incondicional. Ésta tesis es un trofeo más en la galería de éxitos de nuestra vida y sueños juntos, te amo.

Sinceramente mis agradecimientos a cada maestro que fue parte de este proceso integral de formación, por su invaluable labor en la enseñanza y mi aprendizaje. Me han enseñado que con responsabilidad, esfuerzo, trabajo y constancia, todo se consigue. Se han ganado mi admiración y respeto; me siento en deuda con ustedes por todo este periodo de conocimientos, orientación y paciencia.

A mis compañeros de residencia... Aún recuerdo con nostalgia los días eternos y noches de guardias, donde la amistad y hermandad fue creciendo entre nosotros, sabemos que no ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a su apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos, hemos concluido un sueño más... Muchas felicidades ¡Lo hicimos!.

ÍNDICE GENERAL

	Página
Resumen	5
Marco Teórico	6
Justificación	10
Planteamiento del problema	10
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y Método	11
✚ Diseño del estudio	11
✚ Ubicación y población de estudio	11
✚ Muestreo	12
✚ Criterios de selección	12
✚ Variables de estudio	12
✚ Descripción General del estudio	16
✚ Análisis estadístico	17
✚ Procesamiento de datos	18
Recursos, financiamiento, factibilidad	18
Aspectos éticos	19
Resultados	21
✚ Tabla 1. Características generales de las pacientes en relación a la supervivencia	21
✚ Tabla 2. Características de las pacientes en relación a la recurrencia	22
✚ Gráfica 1. Subtipos histológicos del cáncer de endometrio	24
✚ Gráfica 2. Márgenes quirúrgicos	24
✚ Gráfica 3. Grados histológicos	25
✚ Gráfica 4. Invasión miometrial	25
✚ Gráfica 5. Invasión linfovascular	26
✚ Gráfica 6. Invasión estromal cervical	26
✚ Figura 1. Supervivencia global de acuerdo a características tumorales	27
✚ Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a características tumorales	28
✚ Gráfica 7. Sitios de metástasis ganglionares	29
✚ Gráfica 8. Subtipos histológicos de ganglios metastásicos	29
✚ Figura 3. Supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a características ganglionares.	30
Discusión	32
Conclusión	34
Referencias	35
Anexo 1	40
Anexo 2	41
Anexo 3	42

VALOR PRONÓSTICO DE LOS GANGLIOS METASTÁSICOS EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

Celina Matus-Hernández^a, Germán Maytorena-Córdova^{b*} Eunice López-Muñoz^c.

^a Médico Residente de la especialidad en Ginecología y obstétrica, ^b Médico Subespecialista en Cirugía Oncológica. Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica, ^c Médico Especialista en Genética. Maestra y Doctora en Ciencias Médicas. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de endometrio es la segunda causa más común de cáncer ginecológico. Uno de los más importantes factores de pronósticos es la presencia de enfermedad extrauterina. Nosotros consideramos que el tamaño ganglionar, la invasión capsular, histología de las metástasis y el Lymph Node Ratio (LNR) son variables independientes de pronóstico en el cáncer endometrial, por lo que el objetivo de este estudio fue relacionar las características histopatológicas de los ganglios metastásicos con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en una cohorte de pacientes con cáncer de endometrio. **Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de las características histológicas de los ganglios metastásicos en el cáncer de endometrio. **Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio en etapa clínica IIIC (FIGO 2009) en el servicio de Ginecología Oncológica de la UMAE 4 HGO "Luis Castelazo Ayala", entre el 1 enero de 1997 y el 31 de diciembre del 2011. Se realizó estadística descriptiva de las características demográficas de las pacientes, histopatológicas del tumor y de los ganglios metastásicos. Se efectuó análisis univariado mediante prueba U de Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis. El análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se efectuó mediante método de Kaplan-Meier y prueba de Log-rank. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 57 pacientes. Las pacientes con y sin ILV tuvieron una supervivencia global a 5 años de 57% y 84% respectivamente (p 0.222). La supervivencia global a 5 años de acuerdo al LNR ≤ 0.10 , >0.10 a 0.50 y >0.50 , resultó de 71%, 67% y 50% respectivamente (p 0.318). La supervivencia global a 5 años para la ruptura capsular ganglionar fue de 45% vs. 75% sin ruptura capsular (p 0.054). Hubo resultados similares respecto a la supervivencia libre de enfermedad. **Conclusiones:** Aunque no se observaron resultados estadísticamente significativos, si pueden ser relevantes en la práctica clínica. Se requieren más estudios con especial atención en el LNR, ruptura capsular y la histología de las metástasis como valores de pronóstico en el cáncer de endometrio. **Palabras clave:** Cáncer endometrial, supervivencia global, valor pronóstico, Índice ganglionar linfático, ruptura capsular.

VALOR PRONÓSTICO DE LOS GANGLIOS METASTÁSICOS EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

MARCO TEÓRICO

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Su incidencia es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los no desarrollados. La mayoría de los casos se diagnostican en un estadio temprano, la tasa de supervivencia reportada es de 75%^{1,2}.

Mundialmente en el 2008, 287,100 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer uterino. La tasa de mortalidad fue de 1.7 a 2.4 por 100,000 mujeres. En E.U. así como en países desarrollados fue la patología ginecológica maligna más común, diagnosticando 52,000 casos nuevos y al menos 8,600 muertes en el 2013¹.

En México en el 2010 esta patología ocupó el 6º lugar entre los cánceres de tracto genital femenino, con 1583 casos notificados, que representaron 1.4% de los tumores malignos: Para el 2012 el panorama del cáncer endometrial a nivel mundial cambió drásticamente y la Organización Mundial de la Salud dio a conocer la incidencia en México es de 2,733 casos, con mortalidad de 550 en el 2012; para el 2015 se estima una incidencia de 3200 y mortalidad de 640.³

La evidencia epidemiológica indica que la exposición a estrógenos es un elemento importante en la carcinogénesis, ya que la mayoría de los factores de riesgo se relacionan con la exposición endógena o exógena a estrógenos, sin contraposición. El endometrio es uno de los tejidos con mejor respuesta hormonal, pudiendo favorecer cambios neoplásicos, incluyendo hiperplasia y adenocarcinoma; las cuales surgen de las glándulas del endometrio presentando varias diferencias histológicas comparadas con endometrio normal.⁴

La evaluación diagnóstica para cáncer endometrial incluye ultrasonografía pélvica, biopsia endometrial o dilatación y curetaje con o sin histeroscopia; con especificidad de 68%, 98% y 90% respectivamente; sin embargo, si el corte de eco medio endometrial es menor o igual a 3 mm por ultrasonido, podría excluir cáncer endometrial en una paciente con sangrado postmenopáusico con una sensibilidad y especificidad de 97%⁴.

En 1988 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomendó la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio y en el 2009 se publicó el consenso para los actuales criterios en el sistema de estadificación de la enfermedad^{4,5}.

La cirugía implica lavado peritoneal, histerectomía extrafascial con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica. En caso de estirpe de células claras, serosa-papilar o indiferenciados, se debe realizar además omentectomía y toma de biopsias peritoneales y de cúpula diafragmática⁶.

Actualmente se han encontrado resultados similares en cirugía de mínima invasión comparada con laparotomías. Los resultados son equivalentes en cuanto a supervivencia libre de enfermedad. Encontrando beneficios en cuanto a menor días de estancia intrahospitalaria, menor uso de analgesia, tasas bajas de complicaciones y mejora la calidad de vida. Una mejora importante en laparoscopia se ha dado con el advenimiento de cirugía robótica encontrando alto beneficio en mujeres obesas. La tasa de complicaciones fue significativamente menor con cirugía robótica vs laparotomía; 20% vs 6.4%.⁷

Aun no existen guías claras acerca de la diseminación ganglionar del cáncer de endometrio. Algunos médicos prefieren realizar muestreo ganglionar sobre la disección completa; sin embargo, la palpación de los ganglios no ha mostrado ser un método sensible para detectar ganglios linfáticos metastásicos, ya que solo se han encontrado ganglios voluminosos en el 10% de las linfadenopatías⁸.

Los estudios de imagen son el método más popular de evaluación de

metástasis, incluyen la tomografía Axial Computada (TAC), la Imagen por Resonancia Magnética (MRI) y la Tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT). La identificación de ganglios linfáticos metastásicos tanto por TAC y por la MRI está basado en el tamaño de los ganglios; siendo el criterio más aceptado el diámetro menor mayor de 10 mm ó 8 mm. Ambos estudios tiene una sensibilidad de 27-66% y especificidad de 73-99%^{9,10}. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo del PET/CT en la detección de metástasis ganglionares son de 51-59%, 90-100% y 43-91% respectivamente^{11,12}; el rendimiento de la PET/CT es similar en la detección de metástasis a distancia con sensibilidad del 100%, especificidad del 94% y valor predictivo positivo del 63%; a pesar de los datos anteriormente mencionados no es universalmente recomendada la evaluación preoperatoria de metástasis con los estudios de imagen previamente mencionados, en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer endometrial¹³.

La realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica como parte de la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio, ha incrementado debido a reportes que muestran beneficio tanto en el diagnóstico como en el tratamiento¹⁴.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadio I y II con una sobrevida a 5 años aproximadamente del 90%, la cual disminuye a 69.7% cuando sólo se tienen ganglios pélvicos positivos y a 48.8% cuando se ven afectados los ganglios paraaórticos¹⁵.

Los ganglios para-aórticos pueden estar positivos en ausencia de linfadenopatía pélvica. En el cáncer de endometrio considerado de alto riesgo, es decir, tamaño tumoral de más de 2 cm, subtipos histológicos no endometrioides, grado histológico 3, o invasión miometrial mayor del 50%, se ha encontrado que 22% de los pacientes tienen metástasis linfática. De estos, 51% tienen tanto metástasis pélvicas como para aórticas, 33% solo metástasis pélvicas y 16% solo linfadenopatía para-aórtica; 77% de las metástasis para-aórticas tuvieron afección por arriba de la arteria mesentérica inferior, por lo que se propone que la linfadenectomía para-aórtica se realice hasta los vasos renales en pacientes con enfermedad de alto riesgo^{16,17}.

En ciertos pacientes, considerados con enfermedad de bajo riesgo, no se ha demostrado linfadenopatía y, por lo tanto, no se benefician de una linfadenectomía sistemática. Estos pacientes son aquellos con tumores con grado histológico 1 y 2, endometrioides, con menos de 50% de invasión miometrial y un tamaño menor o igual a 2 cm¹⁸.

Las pacientes a las que se les realiza linfadenectomía paraaórtica tienen beneficio en la sobrevida comparadas con aquellas a las que no se le practica; sin embargo este efecto no se ha observado en pacientes con cáncer de bajo riesgo. En lugar de seleccionar pacientes basado en los factores de riesgo, otros investigadores han sugerido que el beneficio de la linfadenectomía depende del número de ganglios linfáticos removidos durante la cirugía^{19,20,21}.

Este estudio tiene el objetivo de relacionar las características histopatológicas de los ganglios metastásicos con la sobrevida libre de recurrencia y la supervivencia global en el cáncer de endometrio, analizando de manera conjunta las características histopatológicas del tumor primario. Consideramos que el tamaño ganglionar, la invasión capsular, histología de las metástasis y el Lymph Node Ratio (LNR) son variables independientes de pronóstico en el cáncer endometrial.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de endometrio es el cáncer más común del tracto genital en mujeres en países desarrollados, a nivel mundial es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente.

La extensión a los ganglios linfáticos es un factor pronóstico bien conocido, la supervivencia a 5 años disminuye de 96% en enfermedad localizada a 57% en pacientes con metástasis a ganglios pélvicos y a 49.4% en el caso de afectación de los ganglios para aórticos.

El estado ganglionar ha demostrado tener impacto en el pronóstico del cáncer cervical, incluyendo el número de ganglios afectados, el tamaño de las metástasis, la localización de las mismas; al igual que en el cáncer cervical algunos estudios recientes se han concentrado en la relevancia clínica del estado ganglionar en el cáncer de endometrio como valor pronóstico de la enfermedad.

Magnitud: El Cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, y tercera en México; en nuestra unidad es la neoplasia maligna más frecuente.

Trascendencia: Identificar dentro del grupo de pacientes con ganglios positivos, aquellas características que definan a pacientes con mejor pronóstico.

Vulnerabilidad: El pronóstico en etapas tempranas es favorable, con tasas de supervivencia de más 80% y las pacientes con enfermedad avanzada con extensión a ganglios linfáticos disminuye a 50%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tiene algún valor pronóstico las características histológicas de los ganglios metastásicos en el cáncer de endometrio en el Hospital de Ginecoobstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”?

OBJETIVO

Determinar el valor pronóstico de las características histológicas de los ganglios metastásicos en el cáncer de endometrio

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Relacionar el número de ganglios metastásicos y su localización con el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio
- Relacionar la ruptura capsular y el tamaño de los ganglios afectados con el pronóstico del cáncer de endometrio
- Relacionar el tipo histológico de los ganglios metastásicos con el pronóstico del cáncer de endometrio

HIPÓTESIS

Las características histológicas de las metástasis ganglionares tienen valor pronóstico en las pacientes con cáncer de endometrio.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo

Lugar y sitio del estudio

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especial, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala” en el servicio de ginecología oncológica.

Tamaño de la muestra

Revisión de 14 años de expedientes clínicos y base de datos de pacientes con cáncer de endometrio con etapificación quirúrgica y afección ganglionar pélvica y/o paraaórtica, desde enero de 1997 a diciembre 2011.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de endometrio estadificadas quirúrgicamente con afección ganglionar pélvica y/o para aórtica.
- Tipos histológicos endometrioides y no endometrioides

Criterios de exclusión:

- Estadio IV según la FIGO para cáncer de endometrio.
- Diagnóstico de segundo cáncer primario sincrónico.
- Pacientes a las que no se les pudo dar seguimiento.
- Pacientes con cáncer de endometrio de histología no epitelial.

Criterios de eliminación:

- Información incompleta o pérdida del expediente clínico.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Años que han transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa Continua	Años
Estado actual	Estado de salud, o condición en la que se encuentra la paciente al término del seguimiento	Estado de salud, o condición en la que se encuentra la paciente al término del seguimiento	Cualitativa Nominal Policotómica	Muerta con actividad= MCAT Viva con actividad= VCAT Muerta sin actividad= MSAT

				Viva sin actividad= VSAT Perdida con actividad= PCAT
Ganglios metastásicos	Propagación del cáncer a estructuras nodulares linfáticas	Número de ganglios reportados con metástasis por patología	Cuantitativa	Número
Grado de hisológico	Describe en qué medida el aspecto del tumor se parece al tejido del que se origina	Reporte de patología del grado histológico del cáncer de endometrio	Cualitativa Ordinal	G1 G2 G3
Histología	Patrón morfológico del cáncer	Patrón morfológico reportado por patología	Cualitativa Nominal	Endometrioides Seroso Células claras
Histología de las metástasis	Patrón morfológico del cáncer en los gánglios linfáticos metastásicos	Patrón morfológico del cáncer en los ganglios linfáticos metastásicos según patología	Cualitativa Nominal Policotómica	Endometrioides Seroso Células claras
Invasión del estroma cervical	Extensión del cáncer al tejido cervical sobre el que descansa el epitelio	Extensión del cáncer al tejido cervical sobre el que descansa el epitelio según el reporte de patología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Invasión de glándulas cervicales	Extensión del cáncer al epitelio cervical	Reporte de patología de extensión del cáncer al epitelio cervical	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Invasión linfovascular	Condición en la cual las células del cáncer se propagan del tumor original e invaden vasos linfáticos y sanguíneos	Reporte de patología de la invasión linfovascular	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Localización del tumor	Porción anatómica del útero donde se encuentra la	Porción anatómica del útero donde se encuentra la mayor cantidad de tejido	Cuantitativa Nominal Policotómica	Fondo Cuerpo Istmo

	mayor cantidad de tejido canceroso	canceroso		
Lymph node ratio	Relación entre número de ganglios metastásicos sobre el número de gánglios disecados	Relación entre número de ganglios metastásicos sobre el número de gánglios disecados	Cuantitativa	Fracción numérica
Metástasis	Propagación del cáncer de una parte del cuerpo a otro	Estudio de patología de extensión a cérvix y ganglios linfáticos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Necrosis tumoral	Destrucción del tejido canceroso	Presencia de destrucción de tejido canceroso reportado por patología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Periodo libre de enfermedad	Tiempo que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el día de la cirugía hasta la detección de recurrencia o hasta terminar el seguimiento	Cuantitativa Continua	Meses
Recurrencia	Es el cáncer que ha recurrido o regresado, usualmente posterior a un periodo de tiempo durante el cual el cáncer no se detectó	Cáncer que ha regresado posterior a un periodo durante el cual no se detectó, documentado por clínica, aumento del Ca 125 y/o estudio de imagen	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Ruptura capsular	Extensión a la cápsula del cáncer de endometrio	Extensión a la cápsula o tejido periganglionar del cáncer de endometrio reportado por estudio de patología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Seguimiento	Tiempo transcurrido entre la cirugía y la última cita de la	Tiempo transcurrido entre la cirugía y la última cita de la paciente hasta el final	Cuantitativa Continua	Meses

	paciente hasta el final del estudio	del estudio		
Sitio de recurrencia	Lugar anatómico donde se detecta la recurrencia	Lugar anatómico donde se detecta la recurrencia documentado por clínica, estudio de imagen y/o cirugía	Cualitativa Nominal Policotómica	Pélvis, vagina = Locorregional Abdominal, pulmonar = Distancia
Tamaño ganglionar máximo	Medida del ganglio linfático más grande disecado en la cirugía	Reporte macroscópico del ganglio linfático metastásico más grande o presencia de conglomerado ganglionar	Cualitativa Ordinal	Milímetros Presencia de conglomerado
Tamaño tumoral	Medición directa del tumor en la pieza quirúrgica	Según el reporte de patología, medición del eje mayor del tumor	Cuantitativa Continua	Centímetros
Tratamiento adyuvante	Manejo del cáncer posterior al tratamiento principal	Manejo del cáncer de endometrio posterior a la cirugía	Cualitativa Nominal Policotómica	Quimioterapia= Qt Radioterapia= Rt Braquiterapia= BQt

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El protocolo de este estudio fue presentado y aceptado ante el Comité de Local de Investigación en Salud del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.23 “Dr Ignacio Morones Prieto” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio en etapa clínica IIIC (FIGO 2009) en el servicio de Ginecología Oncológica de la UMAE 4 HGO “Luis Castelazo Ayala”, entre el 1 enero de 1997 y el 31 de diciembre del 2011. Se incluyeron a 57 pacientes con estadificación quirúrgica, la cual consistió en lavado peritoneal, histerectomía extrafascial, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y retroperitoneal; por laparotomía o vía laparoscópica. El procedimiento quirúrgico fue practicado por cirujanos oncólogos.

Se recolectó información del reporte patológico y del expediente clínico de cada paciente. Del reporte patológico se obtuvo información sobre la situación de los márgenes quirúrgicos, porcentaje de invasión miometrial, histología del tumor, grado histológico, necrosis tumoral, invasión linfovascular (ILV), invasión estromal y glandular del cérvix, localización en el útero del tumor y su diámetro mayor, el número de ganglios disecados y de ganglios metastásicos en general y por regiones anatómicas, ruptura capsular o invasión periganglionar, diámetro mayor del ganglio de mayor tamaño y la histología de las metástasis ganglionares. Así mismo, del expediente clínico se recopiló la edad de la paciente al momento de la cirugía, el tratamiento adyuvante, el sitio de recurrencia (en caso de existir), y el estado actual de la paciente hasta el final del seguimiento.

El seguimiento se consideró desde el día de la cirugía hasta la última consulta en el servicio de Ginecología Oncológica. La supervivencia libre de recurrencia fue considerada, desde el día de la cirugía hasta el momento en que la paciente presentó recurrencia por clínica, marcador o por imagen, o en el caso de no haber recurrencia, hasta su última cita de control en el servicio.

Se incluyeron pacientes con tipo histológico endometrioides, seroso papilar, de células claras o mixtos. Se consideró como criterio de exclusión a las pacientes en quienes no se realizó linfadenectomía o que no contaban con el estado ganglionar, o bien presentaban un tipo histológico diferente a los mencionados. La linfadenectomía pélvica incluyó la disección de los grupos ganglionares desde el cruce del uretero como límite superior, vasos circunflejos en el límite inferior, nervio genitocrural para el límite externo, la arteria vesical superior en el límite interno y el nervio obturador como límite profundo. La linfadenectomía para-aórtica, se realizó a criterio del cirujano, tomando a partir de 2004, como límite superior la vena renal izquierda, límites laterales los ureteros y límite inferior la bifurcación de la aorta (previo a esta fecha el límite superior se consideraba a la arteria mesentérica inferior). El Lymph Node Ratio (LNR) se obtuvo del cociente del número de los ganglios metastásicos entre el total de ganglios disecados, independientemente de la cantidad de ganglios obtenidos. El LNR fue clasificado en 3 grupos: ≤ 0.10 , $>0.10-0.50$ y >0.50 .

Todas las pacientes fueron referidas al Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS para considerar el tratamiento adyuvante, mientras que el seguimiento se realizó en el Servicio de Ginecología Oncológica de la UMAE HGO 4, IMSS.

Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizó análisis univariado para identificar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas entre las pacientes vivas con actividad o sin actividad tumoral y muertas con actividad o sin actividad tumoral al final del seguimiento, así como para identificar diferencias entre las pacientes con y sin recurrencia mediante prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal Wallis; mientras que para establecer diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas en función del estado de las pacientes al final del seguimiento y de la presencia o no de recurrencia se efectuó prueba de exacta de Fisher. En cuanto al análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, las probabilidades fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los estimados de

supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, fueron capturados mediante la prueba de log-rank. Se considero una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Procesamiento de datos

Se utilizó Software Microsoft Excel 2012 para Mac, Versión 14.4.6 para elaboración de base de datos.

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

El trabajo se realizó en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de Ginecología y obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, con recursos y financiamiento por parte del hospital.

Recursos humanos:

- Tutor (investigador responsable): médico subespecialista en Cirugía Oncológica, con 15 años en el departamento de ginecología oncológica, titular del curso de Ginecología Oncológica y del curso de Ginecología oncológica laparoscópica en el HGO No. 4. Autorizó la revisión de expedientes y proporcionó el acceso a las bases de datos, llevó a cabo la asesoría clínica de la tesista.
- Residente (investigador asociado y tesista): realizó la redacción protocolo, revisión de bases de datos y expedientes; recabó y organizó la información y desarrolló los resultados y conclusiones.

- Asesor metodológico: Médico Especialista en Genética. Maestra y Doctora en Ciencias Médicas. Adscrita a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, a la Coordinación de Investigación en Salud del HGO No. 4; Realizó el análisis estadístico de la información obtenida.

Recursos Físicos: expedientes del archivo clínico, bases de datos del servicio de ginecología oncológica, recursos materiales como hojas blancas, lápices, plumas, computadora e impresora del hospital.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

15 años en el departamento de ginecología oncológica, realizado 2 tesis como investigador responsable, ha publicado artículos en revista indexada, de los cuáles es autor de la Guía de Práctica clínica: tratamiento médico y quirúrgico del cáncer epitelial de ovario; coautor del artículo sobre la incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial publicado en Ginecol Obstet Mex 2013, coautor del artículo Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas publicado en la revista Nature en 2014.

FACTIBILIDAD

El estudio fue factible, pues en el Hospital se atienden en promedio al año 61 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, de las cuales el 12% tienen ganglio positivo al año, por lo que fue posible llevar a cabo el estudio en 4 meses: recolectar los datos que se tienen de las pacientes en 2 meses, posteriormente analizar los datos de pacientes con ganglio positivo en 1 mes, para poder emitir resultados y conclusiones en 1 mes.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación fue autorizado por el CLIEIS No 2810-003-002 de la Unidad Médica de Alta Especialidad 23, Hospital De Ginecología Y Obstetricia “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”, con número de registro R-2016-

1905-24. En apego a la Ley General de Salud en materia de Investigación el presente estudio está catalogado con riesgo menor al mínimo, por realizarse solamente a base de los expedientes.

El presente documento está basado en los preceptos emitidos por la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores para el caso de estudios descriptivos retrospectivos.

En cuanto a la confidencialidad de los datos de los pacientes, esta se mantendrá en absoluto secreto para su difusión. Solamente se difundirán los datos obtenidos en forma general de la muestra y nunca los casos particulares de las pacientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

En este estudio no fue necesaria hoja de consentimiento informado por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, solo se analizarán expedientes clínicos y base de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 57 pacientes con cáncer de endometrio estadio IIIC de la FIGO. Las características generales de las pacientes, histopatológicas tumorales y ganglionares en relación a la supervivencia global se muestran en la tabla 1, mientras que las características generales de las pacientes, histopatológicas tumorales y ganglionares en relación a la recurrencia del cáncer endometrial se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características generales de las pacientes, histopatológicas tumorales y ganglionares en relación a la supervivencia.

Características de los pacientes (N=57)	VSAT Y VCAT	MSAT Y MCAT	TOTAL	p
Edad (años)	56 (31-83)	55 (28-79)	56.39 (28-83)	0.854
Tamaño tumoral (cm)	5 (1-13)	5 (2-8)	4.74 (1-13)	0.643
Histología del tumor				0.004
Endometriode	33 (86.84%)	4 (10.52%)	38 (66.66%)	
Mixto	6 (50%)	6 (50%)	12 (21.05%)	
Seroso	4 (66.66%)	2 (33.33%)	6 (10.52%)	
Células claras	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (1.75%)	
Márgenes quirúrgicos				0.386
Libres	36 (80%)	9 (20%)	45 (78.94%)	
Positivos	4 (80%)	1 (20%)	5 (8.77%)	
No especificado	4 (57.14%)	3 (42.85%)	7 (12.28%)	
Grado histológico				0.05
1	11 (78.57%)	3 (21.42%)	14 (24.56%)	
2	18 (90%)	1 (5%)	20 (35.08%)	
3	13 (61.90%)	8 (38.09%)	21 (36.84%)	
No especificado	1 (50%)	1 (50%)	2 (3.50%)	
Necrosis tumoral				0.733
No	30 (66.66%)	10 (33.33%)	40 (70.17%)	
Si	14(82.35%)	3 (17.64%)	17 (29.82%)	
Profundidad de la invasión miometrial (%)				0.236
0%	2 (66.66%)	1 (33.33%)	3 (5.26%)	
≤50%	8 (66.66%)	4 (33.33%)	12 (21.05%)	
>50%	29 (85.29%)	5 (14.70%)	34 (59.64%)	
No especificado	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (14.81%)	
Invasión linfovascular				0.71
Ausente	12 (85.71%)	2 (14.28%)	14 (24.56%)	
Presente	32 (74.41%)	11 (25.58%)	43 (75.43%)	
Metástasis cervical (estroma)				0.729
No	17 (73.91%)	5 (21.73%)	23 (40.35%)	
Si	18 (85.71%)	4 (19.04%)	21 (36.84%)	
No especificado	9 (69.23%)	4 (30.76%)	13 (22.8%)	
Metástasis cervical (glándular)				0.324
No	22 (78.57%)	6 (21.42%)	28 (49.1%)	
Si	12 (80%)	3 (20%)	15 (26.3%)	
No especificado	10 (71.42%)	4 (28.57%)	14 (24.56%)	
Disección ganglionar				
Número de ganglios disecados	28 (2-65)	25 (6-84)	27.14 (2-84)	0.244
Número de ganglios metastásicos	4 (1-25)	5 (1-22)	4.07 (1-25)	0.826
Lymph Node Ratio (LNR %)	24.35 (2-100)	23.38 (3-73.33)	24.28 (2-100)	0.749
Número de ganglios pélvicos derechos metastásicos	2 (0-9)	2 (0-4)	1.65 (0-9)	0.899

Número de ganglios pélvicos izquierdos metastásicos	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-6)	0.648
Ganglios retroperitoneales	1 (0-8)	2 (0-9)	1.07 (0-9)	0.888
Tamaño del ganglio mayor (mm)	16 (4-25)	17 (6-30)	16.06 (4-30)	1
Localización de las metástasis ganglionares				0.398
Pélvicos	18 (69.23%)	8 (30.76%)	26 (45.6%)	
Pélvicos + para-aórticos	12 (92.3%)	1 (7.7%)	13 (22.8%)	
Para-aórticos	3 (60%)	2 (40%)	5 (8.8%)	
Parametrio	2 (100%)	0 (0%)	2 (3.5%)	
No especificado	9 (81.81%)	2 (18.18%)	11 (19.3%)	
Histología de las metástasis				0.014
Endometriode	18 (90%)	2 (10%)	20 (35.08%)	
Seroso	5 (71.42%)	2 (28.57%)	7 (12.28%)	
Adenocarcinoma corticomedular	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (1.75%)	
Células claras	0 (0.0%)	3 (100%)	3 (5.26%)	
Mixto	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (1.75%)	
No especificado	20 (80%)	5 (20%)	25 (43.85%)	
Tratamiento adyuvante				0.003
Ninguno	1 (25%)	3 (75%)	4 (7.01%)	
Quimioterapia	1 (33.33%)	2 (66.66%)	3 (5.26%)	
Quimioterapia+Radioterapia	4 (66.66%)	2 (33.33%)	6 (10.52%)	
Quimioterapia+Radioterapia+Braquiterapia	4 (100%)	0 (0.0%)	4 (7.01%)	
Radioterapia	32 (86.48%)	4 (10.81%)	37 (64.91%)	
Radioterapia+braquiterapia	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (1.75%)	
No especificado	1 (50%)	1 (50%)	2 (3.50%)	
Recurrencia				0.000
No	40 (90.9%)	4 (9.09%)	44 (77.19%)	
Si	4 (30.76%)	9 (69.23%)	13 (22.80%)	
Pelvis	0 (0.0%)	1 (1.75%)	1 (7.69%)	
Retroperitoneo	0 (0.0%)	1 (1.75%)	1 (7.69%)	
Vagina	0 (0.0%)	1 (1.75%)	1 (7.69%)	
Distancia	2 (3.50%)	3 (5.26%)	5 (38.46%)	
No especificado	2 (3.50%)	3 (5.26%)	5 (38.46%)	

VSAT: Vivo sin actividad tumoral. **VCAT:** Vivo con actividad tumoral.

MSAT: Muerto sin actividad tumoral. **MCAT:** Muerto con actividad tumoral.

Tabla 2. Características generales de las pacientes, histopatológicas tumorales y ganglionares en relación a la recurrencia.

Características de los pacientes (N=57)	RECURRENCIA		TOTAL	p
	NO	SI		
Edad (años)	56 (28-83)	57 (33-79)	56.39 (28-83)	0.619
Tamaño tumoral	5 (1-13)	6 (4-8)	4.74 (1-13)	0.106
Histología del tumor				0.028
Endometriode	32 (84.21%)	5 (15.79%)	38 (66.66%)	
Mixto	7 (58.33%)	5 (41.66%)	12 (21.05%)	
Seroso	3 (50%)	3 (50%)	6 (10.52%)	
Células claras	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (1.75%)	
Márgenes quirúrgicos				0.515
Libres	36 (80%)	9 (20%)	45 (78.94%)	
Positivos	4 (80%)	1 (20%)	5 (8.77%)	
No especificado	4 (57.14%)	3 (42.86%)	7 (12.28%)	
Grado histológico				0.095
1	9 (64.28%)	5 (35.71%)	14 (24.56%)	
2	18 (90%)	1 (5%)	20 (35.08%)	
3	15 (71.42%)	6 (28.57%)	21 (36.84%)	
No especificado	1 (50%)	1 (50%)	2 (3.50%)	
Necrosis tumoral				0.733
No	31 (77.5%)	9 (22.5%)	40 (70.17%)	

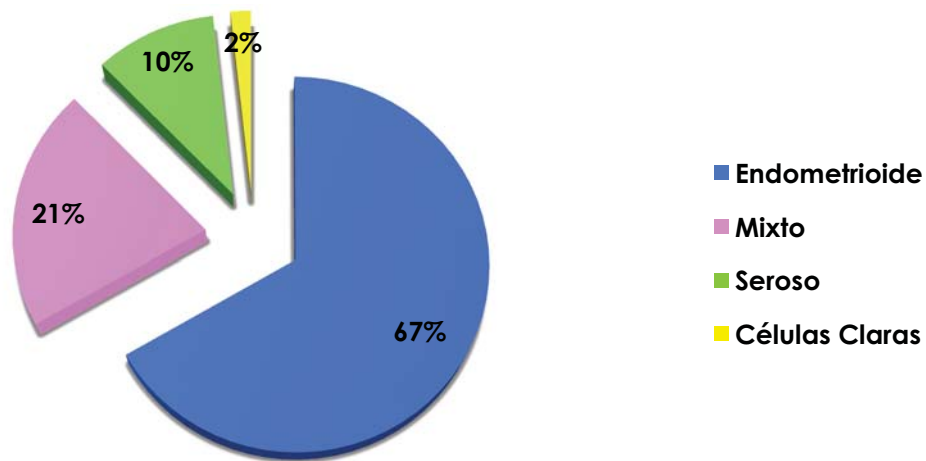
Si	13(76.47%)	4 (23.53%)	17 (29.82%)	
Profundidad de la invasión miometrial (%)				0.254
0%	2 (66.66%)	1 (33.33%)	3 (5.26%)	
≤50%	9 (75%)	3 (25%)	12 (21.05%)	
>50%	28 (82.35%)	6 (17.65%)	34 (59.64%)	
No especificado	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (14.81%)	
Invasión linfovascular				0.225
Negativo	12 (85.71%)	2 (14.29%)	14 (24.56%)	
Positivo	32 (74.41%)	11 (25.59%)	43 (75.43%)	
Metástasis cervical (estroma)				0.302
No	17 (73.91%)	5 (26.09%)	23 (40.35%)	
Si	16 (76.19%)	5 (23.81%)	21 (36.84%)	
No especificado	9 (69.23%)	5 (30.77%)	13 (22.8%)	
Metástasis cervical glándula)				0.749
No	22 (78.57%)	6 (21.43%)	28 (49.1%)	
Si	12 (85.71%)	2 (14.29%)	14 (24.6%)	
Invade mucosa de endocérvix	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (1.75%)	
No especificado	9 (64.28%)	5 (35.71%)	14 (8.77%)	
Disección ganglionar				
Número de ganglios disecados	29 (2-84)	23 (2-55)	27.14 (2-84)	0.443
Número de ganglios metastásicos	4 (1-25)	4 (1-22)	4.07 (1-25)	0.406
Lymph Node Ratio (LNR %)	20 (2-100)	18 (3-73)	24.28 (2-100)	0.576
Número de ganglios pélvicos derechos metastásicos	2 (0-9)	1 (0-4)	1.65 (0-9)	0.370
Número de ganglios pélvicos izquierdos metastásicos	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-6)	0.382
Ganglios retroperitoneales	1 (0-8)	2 (0-9)	1.07 (0-9)	0.681
Tamaño del ganglio mayor (mm)	16 (4-25)	17 (6-30)	16.06 (4-30)	1
Localización ganglionar				0.375
Pélvicos	19 (73.07%)	7 (26.93%)	26 (45.6%)	
Pélvicos + para-aórticos	12 (92.3%)	1 (7.7%)	13 (22.8%)	
Para-aórticos	3 (60%)	2 (40%)	5 (8.8%)	
Parametrio	2 (3.5%)	0 (0%)	2 (3.5%)	
No especificado	8 (72.72%)	3 (27.27%)	11 (19.3%)	
Histología de las metástasis				0.044
Endometrioide	17 (85%)	3 (15%)	20 (35.08%)	
Seroso	5 (71.42%)	2 (28.58%)	7 (12.28%)	
Adenocarcinoma corticomedular	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (1.75%)	
Células claras	0 (0.0%)	3 (100%)	3 (5.26%)	
Mixto	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (1.75%)	
No especificado	20 (80%)	5 (20%)	25 (43.85%)	
Tratamiento adyuvante				0.003
Ninguno	3 (75%)	1 (25%)	4 (7.01%)	
Quimioterapia	2 (66.66%)	1 (33.33%)	3 (5.26%)	
Quimioterapia+Radioterapia	4 (66.66%)	2 (33.33%)	6 (10.52%)	
Quimioterapia+Radioterapia+Braquiterapia	4 (100%)	0 (0.0%)	4 (7.01%)	
Radioterapia	28 (77.77%)	8 (22.22%)	36 (63.15%)	
Radioterapia+braquiterapia	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (1.75%)	
No especificado	1 (50%)	1 (50%)	2 (3.50%)	

La edad promedio de las pacientes fue de 56 años (rango 28-83), la media de seguimiento fue de 37 meses (rango 1-228). El tamaño tumoral promedio fue de 4.7 cm (rango de 1 a 13cm).

La histología más frecuente del tumor fue endometrioide, encontrándose en 38 pacientes (66.6%) (se perdió el seguimiento en una paciente); mientras que las

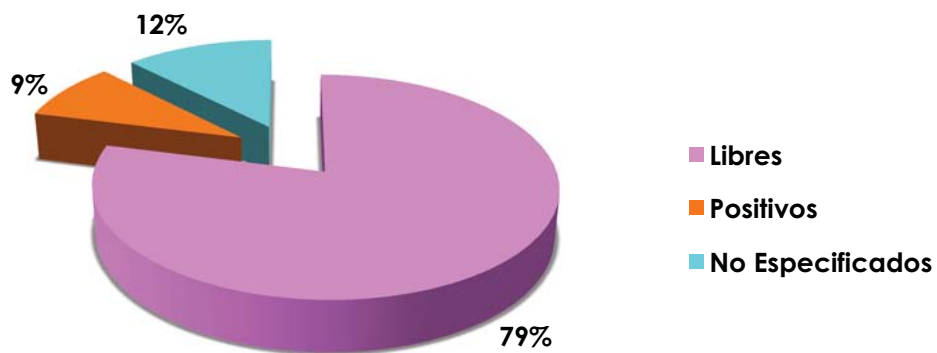
histologías mixtas se presentaron en 12 pacientes (21.05%), siendo la mezcla de endometrioide y seroso o endometrioide y células claras las más frecuentes, con excepción de 1 caso en la que se presentó seroso y células claras; 6 pacientes (50%) de estas histologías mixtas fallecieron, incluyendo la paciente que presentó histología seroso y células claras.

Gráfica 1. Proporción de los subtipos histológicos del cáncer de endometrio



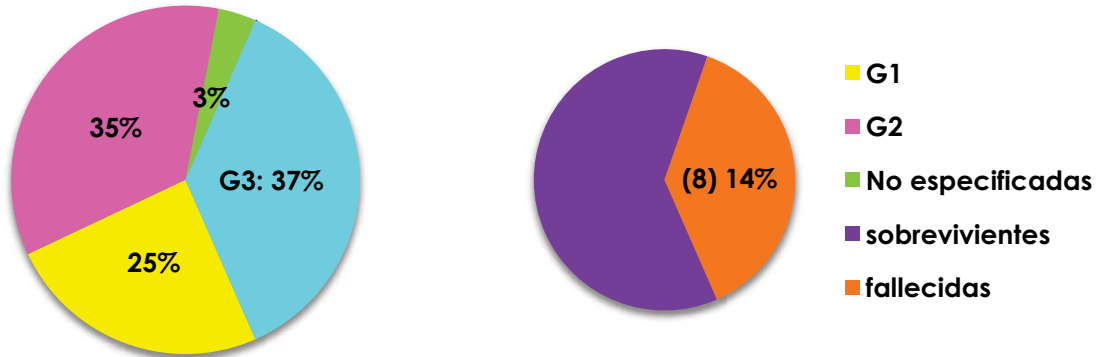
Los márgenes quirúrgicos se encontraron libres en 45 (78.9%) y positivos en 5 pacientes (8.77%).

Gráfica 2. Resultado patológico de los márgenes quirúrgicos



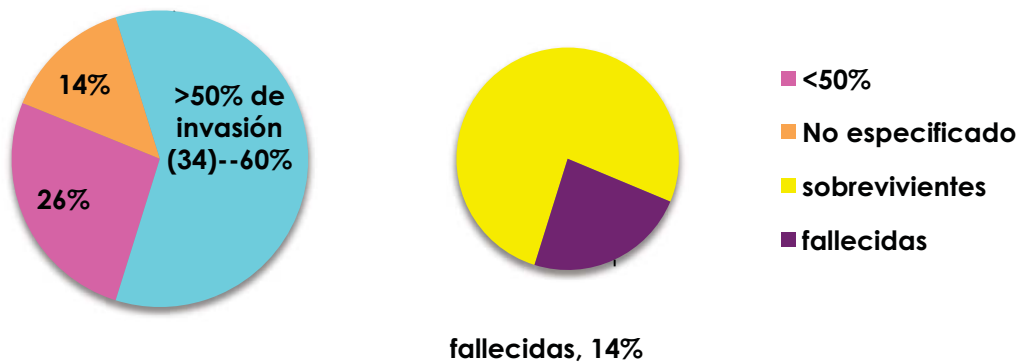
Los grados histológicos 1, 2 y 3 se presentaron en 14 (24.56%), 20 (35.08%) y 21 pacientes (36.84%), respectivamente; en dos pacientes no se especificó. Para el G3 al final del estudio fallecieron 8 pacientes (38.09%).

Gráfica 3. Porcentaje de aparición de grados histológicos y supervivencia de los tumores mal diferenciados (G3)



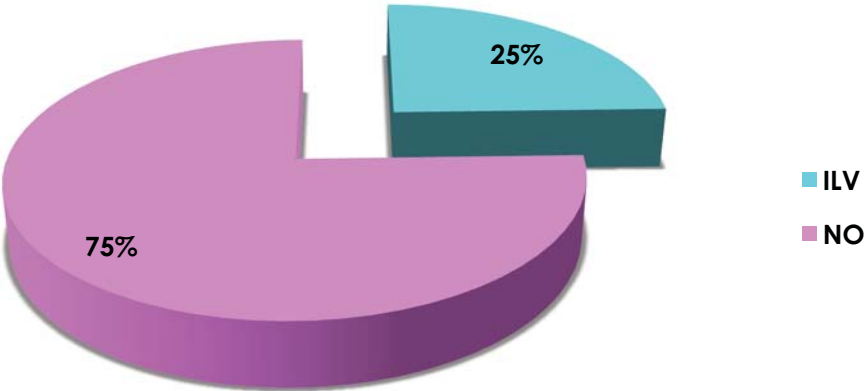
En 15 pacientes (26.31%), la invasión miometrial fue $\leq 50\%$, mientras que 34 (59.64%) tuvieron invasión $>50\%$. En 8 pacientes (14.81%) no se especificó. Destaca que el 33.3% de las pacientes con $\leq 50\%$ de invasión miometrial fallecieron, mientras que solo el 14.7% de pacientes con invasión de $>50\%$ se encontraron muertas al final del estudio.

Gráfica 4. Porcentaje de invasión miometrial y supervivencia de los tumores con invasión profunda



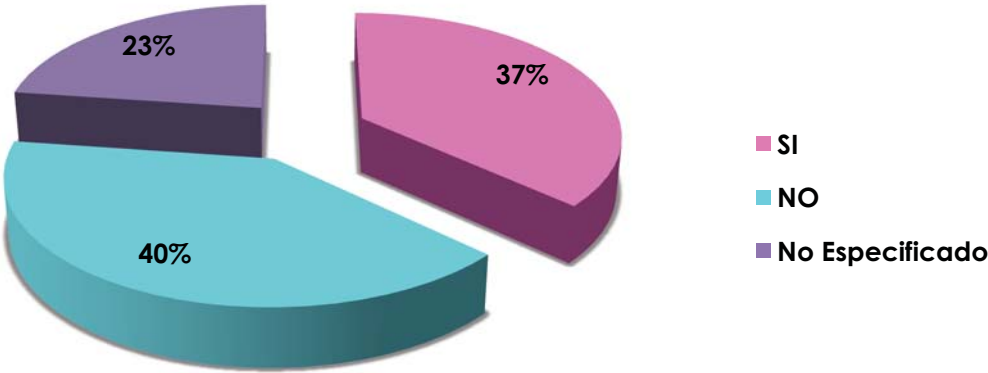
En relación a la Invasión linfovascular; 14 pacientes (24.56%) no tuvieron ILV, mientras que en 43 (75.43%) si se presentó.

Gráfica 5. Porcentaje de pacientes con Invasión Linfovascular



Se encontraron metástasis al estroma cervical en 21 pacientes (36.84%), mientras que en 23 casos (40.35%) no hubo invasión al estroma y en 13 casos no se especificó en el reporte de patología.

Gráfica 6. Porcentaje de pacientes con Invasión estromal cervical (estadio II)



La figura 1 muestra las curvas obtenidas mediante el método de Kaplan-Meier para la supervivencia global según las características histológicas del tumor, márgenes quirúrgicos, necrosis tumoral, invasión linfovascular, invasión estromal, invasión glandular cervical e invasión miometrial, así como la significancia estadística observada en el análisis univariado. Las pacientes con y sin ILV tuvieron una supervivencia global a 5 años de 57% y 84% respectivamente ($p=0.222$).

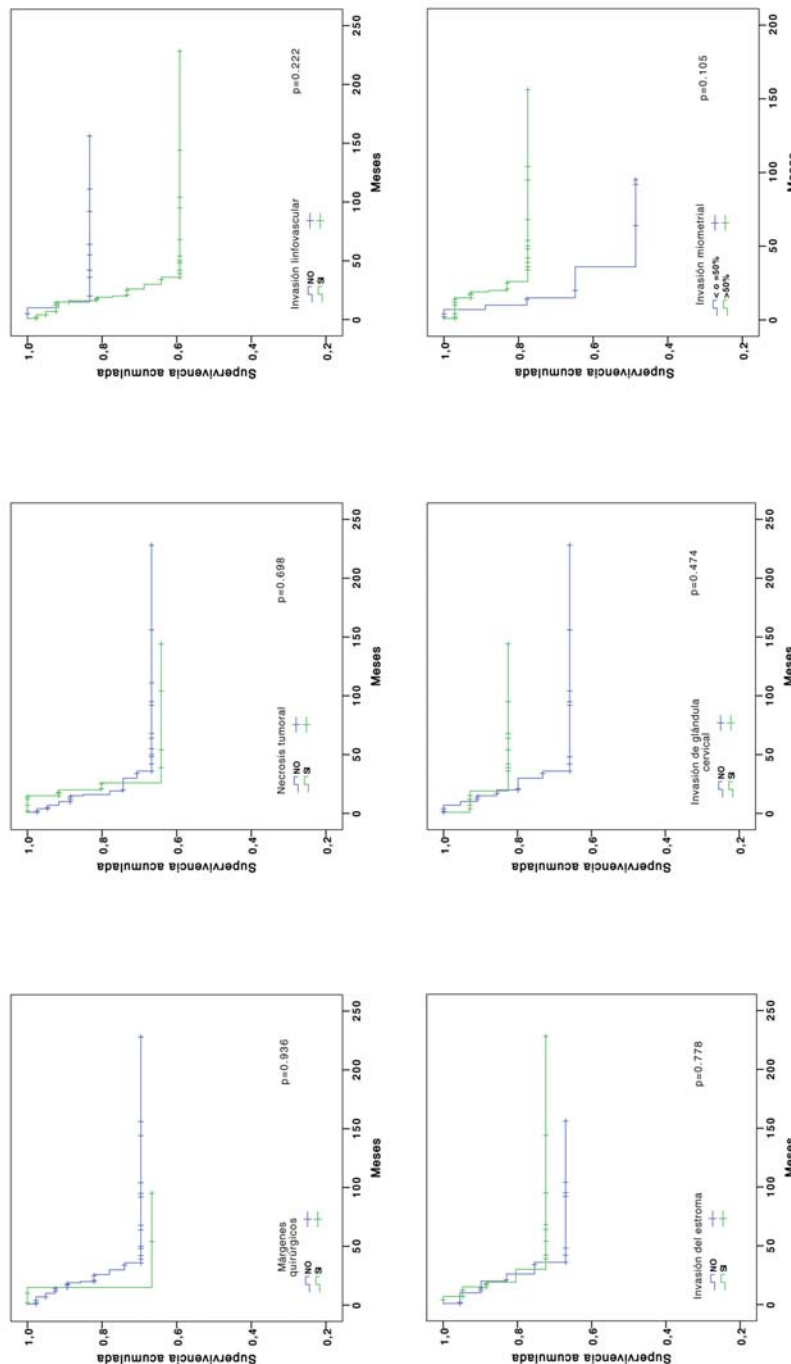


Figura 1. Supervivencia global de acuerdo a las características tumorales.

En la figura 2 se observan las curvas obtenidas mediante el análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad según las características del tumor mencionadas previamente, así como la significancia estadística observada en el análisis univariado. A 5 años el periodo libre de enfermedad con y sin ILV fue de 62% y 83% respectivamente ($p=0.252$).

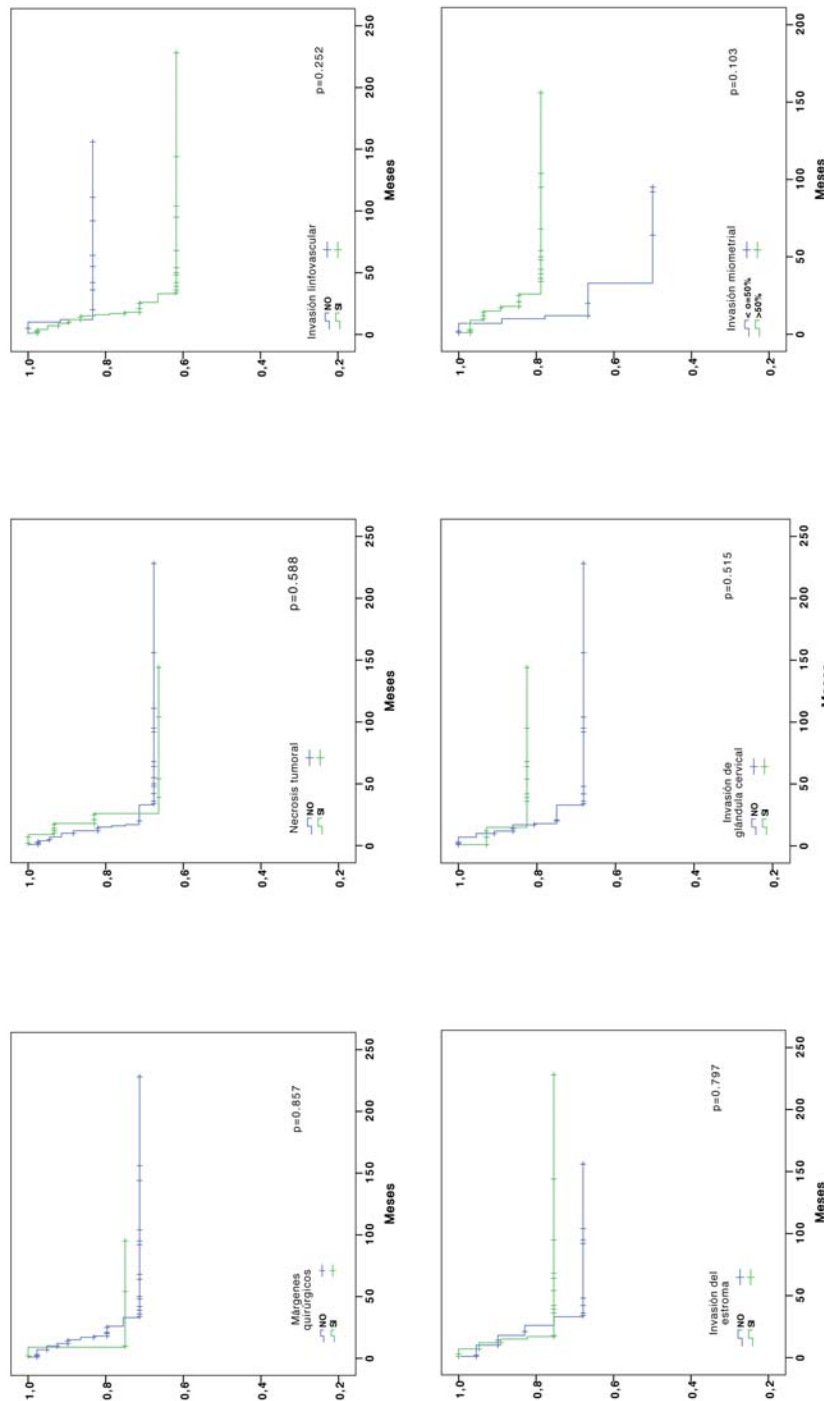
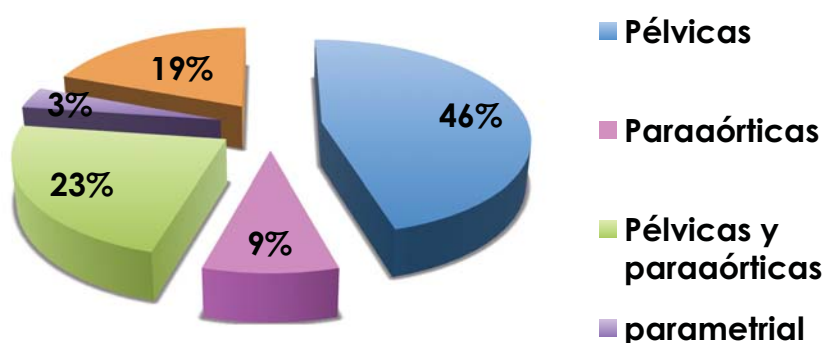


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a las características tumorales.

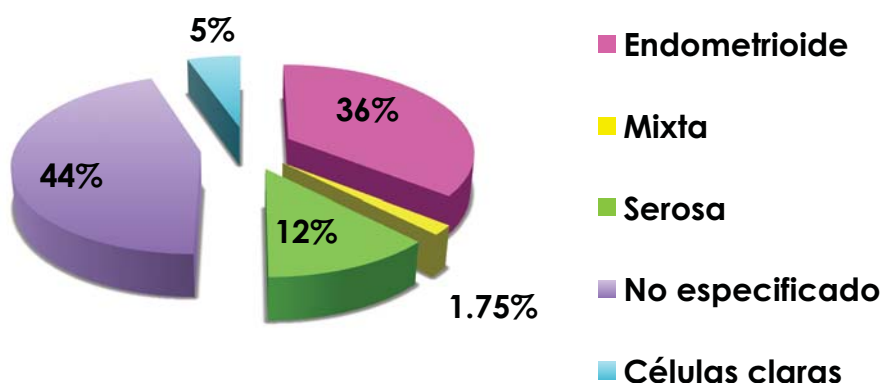
Se disecaron un promedio de 27 ganglios totales (2-84) por paciente. En 26 pacientes (45.6%) hubo solo metástasis pélvica, 13 (22.8%) tuvo metástasis pélvica y para-aórtica, mientras que en 5 pacientes (8.8%) la metástasis fue solo para-aórtica. En 2 de los casos (3.5%) se encontró metástasis en ganglio parametrial y en 11 pacientes (19.3%) no se especificó la localización del ganglio metastásico. El LNR ≤ 0.10 , >0.10 a 0.50 y >0.50 se presentó en 24 (42.10%), 29 (50.87%) y 4 pacientes (7.01%) respectivamente.

Gráfica 7. Localización de metástasis ganglionares



La histología de las metástasis ganglionares fue predominantemente endometriode, encontrándose en 20 pacientes (35.08%), histología serosa en 7 (12.28%) y células claras en 3 casos (5.26%), no se especificó la histología de las metástasis en 25 de los casos (43.85%). Se presentó 1 caso (1.75%) con metástasis mixta de células claras y seroso, la cual falleció. El total de las pacientes con metástasis de células claras, fallecieron.

Gráfica 8. Proporción de los subtipos histológicos de los ganglios metastásicos



En la figura 3 se muestran las curvas obtenidas mediante el método de Kaplan-Meier para el supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad según las características histológicas de los ganglios metastásicos, ruptura capsular, histología de las metástasis y LNR. La supervivencia global a 5 años del LNR ≤ 0.10 , >0.10 a 0.50 y >0.50 resultó de 71%, 67% y 50% respectivamente ($p = 0.318$), mientras que el periodo libre de recurrencia fue de 75%, 67% y 51% respectivamente ($p = 0.322$). La supervivencia global a 5 años para la ruptura capsular ganglionar fue de 45% vs. 75% sin ruptura capsular ($p = 0.054$) y la supervivencia libre de enfermedad fue de 77% vs. 47% respectivamente ($p = 0.070$).

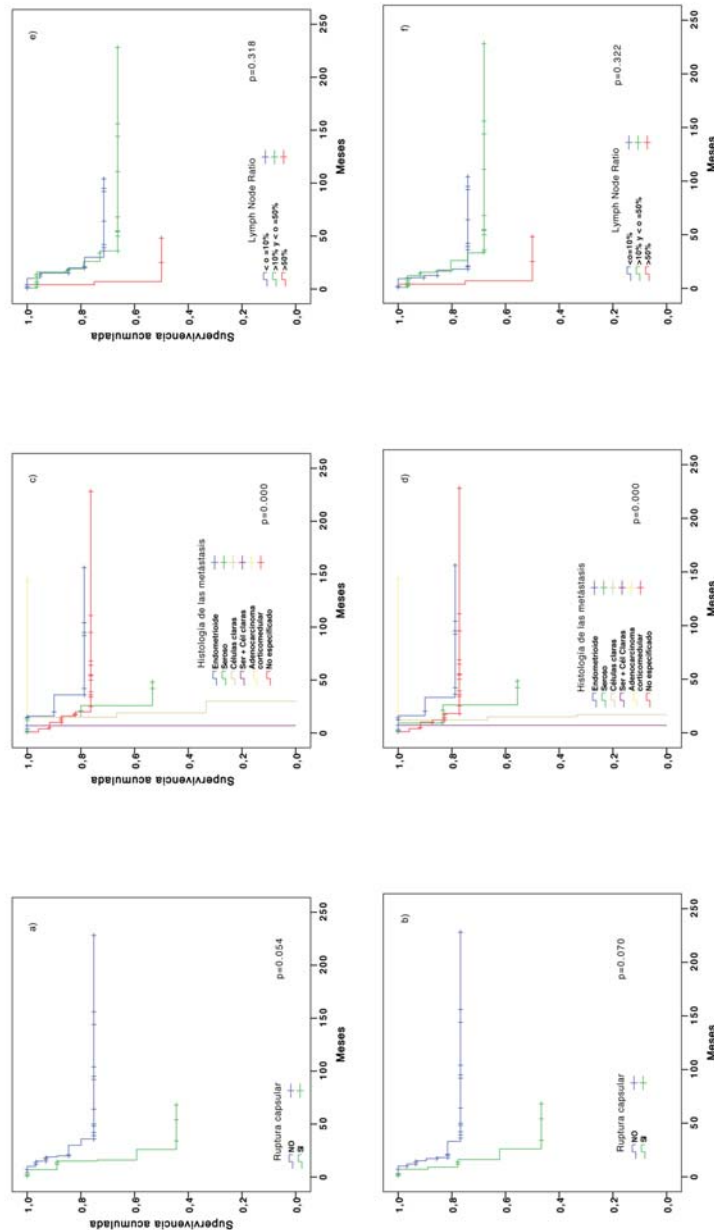


Figura 3. Supervivencia de acuerdo a las características ganglionares. a,c,e) Supervivencia global. b,d,f) Supervivencia libre de enfermedad.

La mayoría de las pacientes recibieron algún tipo de adyuvancia, siendo la radioterapia sola la que se utilizó en 37 casos (64.91%), de las cuales solo 4 (10.81%) fallecieron; 3 (5.26%) pacientes recibieron quimioterapia de las cuales 2 (66.66%) fallecieron; quimioterapia + radioterapia en 6 casos (10.52%), falleciendo 2 (33.33%) de ellos; quimioterapia + radioterapia + braquiterapia en 4 pacientes (7.01%) de las cuales sobrevivieron las 4; con radioterapia + braquiterapia solo se manejó 1 paciente (1.75%) la cual falleció sin actividad tumoral. Destaca el hecho que ninguna de las 4 pacientes manejadas con radioterapia + braquiterapia + quimioterapia presentó recurrencia.

Hubo recurrencia en 13 pacientes (22.8%), de las cuales fallecieron 9 (15.78%). Se presentó 1 recurrencia a vagina, 1 recurrencia intrapélvica, 1 en retroperitoneo y 5 a distancia. El tamaño tumoral promedio de los casos que recurrieron fue de 6 cm (rango 4-8 cm) y de 5cm (rango 1-13 cm) para los que no. El único caso de células claras analizado presentó recurrencia, 50% de las histologías serosas y el 41.6% de las mixtas, mientras que solo el 15.79% de las pacientes con histología endometriode recurrieron. De 21 pacientes con grado histológico 3, 6 casos (28.57%) presentaron recurrencia, sin embargo llama la atención que de 14 mujeres con G1, el 35.7% recurrieron.

Las pacientes que presentaron recurrencia tuvieron un promedio de 23 (rango 2-55) ganglios disecados, mientras que las pacientes en las que no se presentó recurrencia se disecaron en promedio 29 ganglios (rango 2-84) ($p = 0.443$). De 5 pacientes (8.8%) con metástasis para-aórtica, 2 (40%) presentaron recurrencia. En cuanto a la histología de las metástasis ganglionares, 3 de 3 pacientes con histología de células claras presentaron recurrencia, 1 de 1 con histología mixta (células claras-seroso) también presentó recurrencia; para la histología serosa 2 casos (28.58%) presentaron recurrencia de 7.

DISCUSIÓN

A pesar de la recomendación en la estadificación quirúrgica por parte de la FIGO y de que ésta estadificación en las guías nacionales, americanas y europeas^{5,22,23} incluyen la linfadenectomía, aún existe controversia respecto a su valor terapéutico y diagnóstico^{24,25,26}. Se ha propuesto no realizar linfadenectomía en grupos de pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo, basado en parámetros de histopatología²⁷. Incluso no hay consenso en cuanto a la cantidad de ganglios linfáticos requeridos para considerar una adecuada linfadenectomía, algunos autores han mencionado desde 10 ganglios linfáticos hasta 25^{28,29}, nuestro estudio tiene el inconveniente de incluir pacientes hasta con la disección de dos ganglios linfáticos.

En nuestro análisis encontramos que la histología del tumor tiene impacto tanto en la recurrencia como en la supervivencia de las pacientes, siendo así que la histología endometriode presenta mejor pronóstico, tal como lo encontrado en estudios previos que mencionan a las variedades de cáncer de endometrio no endometriode como histologías de alto riesgo^{30,31,32}.

En el análisis univariado de las características del tumor realizado en nuestro estudio, la presencia de invasión linfovascular, aunque no alcanzó significancia estadística, tuvo impacto tanto en el periodo libre de enfermedad como en la supervivencia global a 5 años. A este respecto, Briet y cols, relacionaron la ILV con un aumento de 5 veces en el riesgo de metástasis linfática microscópica³³; por otro lado, en el estudio de Bosse y cols. la ILVS substancial fue un fuerte factor pronóstico independiente para recurrencia pélvica, con un riesgo a 5 años de 15.3%³⁴.

El valor pronóstico del LNR ha sido analizado previamente,³⁵ en un estudio japonés realizado por Yasunaga M y cols., se evaluaron los factores pronósticos clínico patológicos del carcinoma endometrial con metástasis a ganglios linfáticos³⁶, encontrando una supervivencia a 5 años para el LNR <0.1, entre 0.1 y 0.5 y >0.5 de 82.5%, 43.8% y 0% respectivamente. Comparando lo anterior con nuestros resultados, las tasas de supervivencia que presentamos son mayores, sin embargo, este estudio concuerda en que las pacientes con un LNR >0.50 comparadas con <0.10 tienen un peor pronóstico. Ellos incluso relacionan un valor

alto de LNR en ganglios para-aórticos y suprainguinales con una peor tasa de supervivencia que las presentadas para otras localizaciones.

Polterauer y cols. en un estudio multicéntrico en New York y Viena concluyeron igualmente que el valor del LNR impacta en las tasas de supervivencia a 5 años con resultados para ≤ 0.10 , >0.10 a 0.50 y >0.50 de 79.0%, 60.6% y 35.8%, respectivamente; incluso en su análisis multivariado, solo el LNR se asoció tanto con supervivencia libre de progresión como con supervivencia global³⁷.

El mismo estudio de Yasunaga y cols. analiza la invasión capsular en sus pacientes³⁶, reportando una tasa de supervivencia a 5 años de 25.0% con invasión periganglionar y de 90.0% sin invasión. En nuestro estudio, en el análisis univariado de las características histopatológicas de los ganglios metastásicos la ruptura capsular mostró diferencias, aunque no fueron estadísticamente significativas, coincidiendo con un peor pronóstico al presentarse esta característica tanto para supervivencia global como para supervivencia libre de enfermedad.

Desde nuestro punto de vista, éste es el primer estudio que analiza la histología de las metástasis ganglionares con el periodo libre de recurrencia y la supervivencia global en el cáncer de endometrio, con el inconveniente de una muestra pequeña, especialmente en aquellos tumores mixtos endometrioides con células claras cuya metástasis fue de células claras (3 pacientes), falleciendo todas con actividad tumoral.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio tiene las desventajas propias de cualquier estudio retrospectivo. No fue posible realizar un análisis multivariado por el tamaño y la heterogeneidad de la muestra. Sin embargo, en el análisis univariado se obtuvieron resultados interesantes, que aunque algunos no logran significancia estadística, pueden ser relevantes en la práctica clínica.

En cuanto a las características del tumor, observamos que la histología y la presencia de invasión linfovascular representan los factores de mayor peso pronóstico tanto para supervivencia como para recurrencia.

Respecto a las características de las metástasis ganglionares se observa una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global según el LNR encontrado, teniendo peor pronóstico aquellas pacientes con >0.50 de LNR que las de ≤ 0.10 . Así mismo, se acercó mucho a la significancia estadística la presencia de ruptura ganglionar o invasión periganglionar en las metástasis linfáticas, sobretodo impactando en la supervivencia global.

Son pocos los estudios que analizan la información histopatológica brindada por las metástasis ganglionares además del LNR, por lo que se requieren más estudios, con un número mayor de pacientes en las cuales se considere tanto la ruptura capsular como la histología de las metástasis ganglionares, u otros datos que probablemente por la muestra y el diseño del estudio no logramos llegar a conclusiones estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30
2. Ruvalcaba L, Cantú L, León R, Cortes E, Serrano O, Morales V, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de endometrio GICOM. *Rev Invest Clín* 2010;62(6): 585-605
3. Guerrero A. Manual de Oncología, Procedimientos Médico quirúrgicos. quinta edición, México: Mc. Graw Hill; 2013.
4. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134 (2): 385–392.
5. Mutch G. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):325-328
6. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Endometrio. México: Secretaría de Salud, 2010.
7. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C. Endometrial Cáncer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi33-vi38.
8. Creasman WT, Morrow P, Bundy N, Homesley D, Graham E, Heller B. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(8 Suppl.):2035-2041.
9. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;179(3):829–832.

10. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95(5):692–696.
11. Takahashi K, Yoshioka M, Kosuge H, Iizuka Y, Musha T, Yamauchi I, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009;19(6):1529–1536.
12. 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;115(2):231–235.
13. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486–492.
14. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramírez N, Manolitsas T, et al. Surgical staging for patients presenting grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 487-493.
15. Hoekstra AV, Kim RJ, Small WJ, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage III C endometrial carcinoma: Prognostic factors and outcomes. *Gynecologic Oncology* 2009;114:273-278.
16. Mariani A, Dowdy C, Cliby A, Gostout S, Jones B, Wilson O, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11-18
17. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar NK, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged

endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115(2):236-238

18. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-1519.

19. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375(9721):1165–1172.

20. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006;102(1):92–97.

21. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107(8):1823–1830.

22. Koh W, Greer E, Abu-Rustum R, Apte M, Campos M, Cho R, et al. Uterine neoplasms, versión 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014.

23. 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;24(6):vi33-8.

24. 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* Jun 1 2005;23:3668–75.

25. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;98:457.e1–6
26. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831–41
27. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19
28. Chan J, Urban R, Cheung M, Shin J, Husain A, Teng N, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007;109:2454–60
29. Mariani A, Cliby W, Gostout B, Jones M, Dowdy S, Wilson T, et al. Quality improvement (QI) in the surgical staging of endometrial cancer (EC). *International Journal of Gynecological Cancer* 2006;16:614
30. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(2):93–108
31. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10–7
32. Ayeni A, Bakkum-Gamez N, Mariani A, McGree E, Weaver L, Haddock G, et al. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol* 2013;129:478–85
33. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders G, Mourits J, Hoor A, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):799–804

34. Bosse T, Peters E, Creutzberg L, Jürgenliemk-Schulz M, Jobsen J, Mens M. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; en prensa
35. Chan J, Kapp D, Cheung M, Osann K, Shin J, Cohn D, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97:605–11
36. Yasunaga M, Yamasaki F, Tokunaga O, Iwasaka T. Endometrial carcinomas with lymph node involvement: novel histopathologic factors for predicting prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:341–6
37. Polterauer S, Khalil S, Zivanovic O, Abu-Rustum R, Hofstetter G, Concin N, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio and Clinicopathologic Parameters in Patients Diagnosed With Stage IIIC Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1210-8

ANEXO 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS



NOMBRE: _____ AFILIACIÓN: _____
FECHA DE CIRUGÍA: _____ NUMERO DE BIOPSIA: _____
HISTOLOGÍA: _____ GRADO DE DIFERENCIACIÓN: _____
INVASIÓN LINFOVASCULAR: _____ ESTADIO DE LA FIGO: _____
GANGLIOS DISECADOS: _____ GANGLIOS METASTÁSICOS: _____
GANGLIOS PELVICOS DERECHOS: _____ GANGLIOS PELVICOS
IZQUIERDOS: _____
GANGLIOS RETROPERITONEALES: _____ RUPTURA CAPSULAR: _____
HISTOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS: _____
TRATAMIENTO ADYUVANTE: _____ RECURRENCIA (SITIO): _____
TIEMPO DE SEGUIMIENTO: _____ ESTADO ACTUAL: _____

ANEXO 2: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



ACTIVIDADES	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4			
Elaboración de protocolo	X	X														
Registro de protocolo			X	X												
Recolección de datos y revisión de expedientes					X	X	X	X								
Procesamiento de información, análisis									X	X	X	X				
Elaboración y discusión de resultados													X	X	X	
Impresión y entrega de tesis																X

ANEXO 3



Ciudad de México a 10 de marzo de 2016.

FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El C. Germán Maytorena Córdova, (Investigador UMAE HGO 4 "Luis Castelazo Ayala") del proyecto titulado Valor pronóstico de los ganglios metastásicos en cáncer de endometrio en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", con domicilio ubicado en Río Magdalena No. 289, colonia Tizapán San Ángel Ciudad de México, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador del IMSS así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador del IMSS.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Nuevo León, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Dr. Germán Maytorena Córdova
Nombre y Firma