



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FACTORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS PREDICTIVOS DE METÁSTASIS  
GANGLIONARES EN CÁNCER DE ENDOMETRIO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

P R E S E N T A:

**K A R I N A N A V A L Ó N G A R C Í A**

TUTOR:

DR. JOEL BAÑUELOS FLORES  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

MÉXICO D.F, JUNIO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**FACTORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS PREDICTIVOS DE METÁSTASIS  
GANGLIONARES EN CÁNCER DE ENDOMETRIO**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**KARINA NAVALÓN GARCÍA  
TUTOR:**

**DR. JOEL BAÑUELOS FLORES**

**MÉXICO D.F 2014**

Esta tesis se desarrolló en las instalaciones del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” bajo la supervisión y revisión del doctor:

**JOEL BAÑUELOS FLORES**

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco a **DIOS** por haberme dado la oportunidad de finalizar esta meta, que a pesar de mil obstáculos me hace seguir en pie sin doblarme y seguir adelante; por darme entereza ante las adversidades.*

*Agradezco a mis padres **María de La Luz** e **Ignacio Navalón**.*

*Agradezco a todas las personas que no aparecen en este escrito pero que contribuyeron con un granito de arena para que pudiera llegar hasta donde lo he hecho y realizar este logro más en mi vida*

*Especial agradecimiento al Dr. Joel Bañuelos Flores por su paciencia para elaboración de este escrito.*

## ***DEDICATORIA***

A mis padres María de la Luz García e Ignacio Navalón por ser los pilares en mi vida. Sin ellos no hubiera llegado hasta donde estoy, gracias.

A mis hermanos, Leonardo e Irán por el gran apoyo en todos los actos en mi vida.

A Héctor López por todo el ánimo brindado desde que nos conocimos, por la paciencia que siempre me ha tenido a pesar de la distancia.

A mis amigos que siempre han estado conmigo Gloria Rodríguez, Darwin Calvo y Guadalupe Guerrero.

---

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez  
Director General  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

---

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

---

Dr. Joel Bañuelos Flores  
Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

## INDICE

RESUMEN .....	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVO GENERAL.....	7
METODOLOGÍA.....	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
ESPECÍFICOS PARA LOS CASOS.....	8
ESPECÍFICOS PARA LOS CONTROLES.....	8
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	10
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	26
ANEXOS .....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	29



## **RESUMEN**

El carcinoma de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados y la sexta neoplasia más común entre las mujeres en todo el mundo. Su incidencia está en constante crecimiento. En México ocupa el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas.

Se han descrito factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer endometrial, dentro de los que destacan; obesidad, consumo excesivo de grasas, ingesta de estrógenos exógenos sin oposición, nuliparidad, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, cáncer de mama, uso de tamoxifeno, diabetes mellitus, la mayoría relacionado con estados de hiperestrogenismo.

Hasta el momento el tratamiento inicial es quirúrgico; consiste en histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía tanto pélvica como paraaórtica. Mediante el análisis histológico definitivo se establece la etapa y se identifican los factores pronósticos con los cuales se fundamenta la necesidad, o no de terapia adyuvante. Aunque la extensión de la linfadenectomía está en debate, lo cierto es que ha demostrado beneficios tanto diagnósticos como terapéuticos; uno de ellos es que se puede eliminar la necesidad de radiación postoperatoria o bien ajustar la extensión del campo de radiación.

Existen factores, tanto clínicos como patológicos que incrementan la posibilidad de metástasis ganglionares, entre los primeros se encuentran; el índice de masa corporal (IMC), pacientes mayores de 60 años, los niveles de Ca 125, entre los segundos se destacan el grado de diferenciación, infiltración linfovascular, invasión profunda de miometrio y extensión al cérvix.

Nuestro objetivo es revisar la experiencia en nuestro hospital e identificar qué parámetros clínicos e histológicos debemos tomar en cuenta para fundamentar la realización de la linfadenectomía sistemática.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente el tratamiento del cáncer de endometrio incluye linfadenectomía pélvica y paraaórtica, dicho procedimiento implica morbilidad en el 20% de los casos, la mayoría de las complicaciones son linfedema, linfoquiste y hemorragia. El objetivo es detectar las metástasis ganglionares que determinan un factor pronóstico fundamental en esta neoplasia, sin embargo ello solo ocurre en el 12 a 15% de las pacientes, por lo que la linfadenectomía es innecesaria en la mayoría de ellas. Es importante identificar parámetros clínicos e histológicos que nos orienten a decidir en qué pacientes debiera realizarse dicho procedimiento quirúrgico.

**OBJETIVO GENERAL:** Identificar factores clínicos e histológicos implicados en el riesgo potencial de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de endometrio.

## **METODOLOGÍA**

**Diseño del estudio.** Estudio de casos y controles; en el que los casos serían aquellas mujeres con cáncer de endometrio que tuvieron metástasis ganglionares y los controles corresponderían a las mujeres con cáncer de endometrio que no tuvieron metástasis ganglionares.

**RESULTADOS** De las 559 que se estudiaron se encontró un incremento del riesgo de metástasis ganglionares en aquellas pacientes con IMC < 18.5 y > 40 hasta del 70 y 40% respectivamente. El inicio de vida sexual antes de los 20 años como factor protector para no presentar metástasis ganglionares. La presencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica incrementó la presencia de metástasis ganglionares con un *OR* de 3.21. Como lo reportado en la literatura la presencia de infiltración al miometrio, invasión linfovascular, grado de diferenciación, extensión cervical e histología son predictoras potentes de metástasis ganglionares.

## ANTECEDENTES

El carcinoma de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados y la sexta neoplasia más común entre las mujeres en todo el mundo<sup>1</sup>. Su incidencia está en constante crecimiento. En Estados Unidos se diagnosticaron 47,130 casos nuevos en 2012<sup>2</sup>. El incremento en la prevalencia de la obesidad y el envejecimiento de la población explican, en parte, este fenómeno<sup>3</sup>. En México ocupa el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas<sup>4</sup>.

Se han descrito factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer endometrial, dentro de los que destacan; obesidad, consumo excesivo de grasas, ingesta de estrógenos exógenos sin oposición, nuliparidad, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, cáncer de mama, uso de tamoxifeno, diabetes mellitus<sup>5,6</sup>, la mayoría relacionado con estados de hiperestrogenismo.

Desde el punto de vista molecular e histológico se distinguen dos tipos de cáncer endometrial; tipo I relacionado a estados de hiperestrogenismo con histología endometroide y asociados a hiperplasia endometrial, representan el 80% de las neoplasias endometriales, y el tipo II conformado por histologías que traducen un comportamiento biológico agresivo (seroso, células claras, indiferenciado); desarrollados en un fondo de atrofia endometrial, con mutación del P53 y no asociados a hiperestrogenismo.<sup>7-9</sup>

La mayoría del cáncer de endometrio se diagnostica en etapa I (72%); sin embargo hay un número significativo de etapa II (8-12%), etapa III (13%) y etapa IV (1-3%). Lo anterior implica que en el 22% puede haber enfermedad extrauterina y del 9 al 12% existir metástasis ganglionares<sup>10-13</sup>.

Hasta el momento el tratamiento inicial es quirúrgico; el cual consiste en histerectomía total con salpingo-oforectomía bilateral y linfadenectomía tanto pélvica como para-aórtica. Mediante el análisis histológico definitivo se

establece la etapa y se identifican los factores pronósticos con los cuales se fundamenta la necesidad, o no de terapia adyuvante<sup>14</sup>. Aunque la extensión de la linfadenectomía está en debate, lo cierto es que ha demostrado beneficios tanto diagnósticos como terapéuticos<sup>10-13, 15-20</sup>; uno de ellos es que se puede eliminar la necesidad de radiación postoperatoria<sup>13,16,21</sup> o bien ajustar la extensión del campo de radiación<sup>11</sup>.

Existen factores, tanto clínicos como histológicos que incrementan la posibilidad de metástasis ganglionares, entre los primeros se encuentran; el índice de masa corporal (IMC), pacientes mayores de 60 años, los niveles de Ca 125<sup>22-26</sup>, entre los segundos se destacan el grado de diferenciación, infiltración linfovascular, invasión profunda de miometrio y extensión al cérvix<sup>13,27,28</sup>.

La identificación de factores clínicos e histológicos determinantes de metástasis ganglionares es trascendente para reconocer aquellas pacientes quienes no se beneficiarían de la linfadenectomía, evitándoles, así, la morbilidad potencial.

El conocer los factores predictivos de afectación ganglionar nos permitiría tomar la decisión quirúrgica ajustada a cada paciente, sin sobre o subtratamiento quirúrgico.

En México el tratamiento quirúrgico de las zonas linfoportadoras es disímula en los diferentes centros oncológicos, variando desde biopsias ganglionares hasta la realización de linfadenectomías sistemáticas.

Nuestro objetivo es revisar la experiencia en nuestro hospital e identificar qué parámetros clínicos e histológicos debemos tomar en cuenta para fundamentar la realización de la linfadenectomía sistemática.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El tratamiento del cáncer de endometrio depende de la extensión de la enfermedad, por lo cual al abordaje inicial es quirúrgico, lo cual incluye linfadenectomía pélvica y paraaórtica, dicho procedimiento implica morbilidad en el 20% de los casos, la mayoría de las complicaciones son linfedema, linfoquiste y hemorragia. Algunos autores no comparten el enfoque de linfadenectomía sistemática y solo realizan biopsia ganglionar o, incluso otros, no abordan las zonas linfoportadoras ajustando la terapia postoperatoria a otros factores como grado de diferenciación, invasión linfovascular, invasión profunda del miometrio o extensión cervical.

¿Hay factores clínicos e histológicos predictores de metástasis ganglionares en cáncer de endometrio?

## **JUSTIFICACIÓN**

La identificación de factores predictivos de metástasis ganglionares en cáncer de endometrio es un área de investigación clínica importante cuyo objetivo es ofrecer el tratamiento adecuado. En el mundo se han reportado elementos histológicos y clínicos que tienden a sustentar el tratamiento quirúrgico de las zonas linfoportadoras. En México no se ha investigado este aspecto; por lo tanto la práctica quirúrgica en los diferentes centros oncológicos nacionales es disímbola, oscilando entre el muestreo ganglionar y la linfadenectomía completa.

Es necesario que nuestro hospital analice la experiencia obtenida en este aspecto de la práctica médica para contribuir a la identificación de factores histológicos y clínicos que fundamenten el tipo de cirugía ganglionar que debe realizarse en las pacientes afectas de cáncer endometrial.

**OBJETIVO GENERAL:** Identificar factores clínicos e histológicos implicados en el riesgo potencial de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de endometrio

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

Estudio de casos y controles. Los casos corresponden a mujeres con cáncer de endometrio con metástasis ganglionares, y los controles son mujeres con cáncer de endometrio que no tuvieron metástasis ganglionares.

### **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

Todas las pacientes con cáncer de endometrio que fueron tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Ginecológica del Hospital de Gineco-Obstetricia 4 del IMSS en el periodo comprendido de 1998 al 2011.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

#### **Generales para ambos grupos**

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio que fueron intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de Gineco Obstetricia 4 del periodo de 1998 al 2011.
- Que cuenten con reporte histopatológico
- Que en el expediente se encuentre claramente asentados los siguientes rubros:
  - Edad
  - Índice de Masa Corporal (IMC)
  - Historia clínica completa

#### **Específicos para los Casos**

- Con reporte histopatológico positivo de metástasis ganglionares.

#### **Específicos para los Controles**

- Con reporte histopatológico negativo de metástasis ganglionares



## **OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:**

### **Clínicas**

1. Edad: Años cumplidos encontrados en el expediente. Variable explicativa continua.
2. Índice de Masa Corporal (IMC): Lo reportado en el expediente, y corresponde al cociente del peso entre la talla al cuadrado, expresado en kilogramos y metros. Variable explicativa continua.
3. Inicio de Vida Sexual. Lo reportado en el expediente. Variable cuantitativa continúa.
4. Edad de la Menopausia. Lo reportado en el expediente. Variable cuantitativa continúa.

### **Histológicas**

5. Infiltración al espacio linfovascular: Presencia de células neoplásicas en el espacio linfovascular. Variable explicativa categórica binaria.
6. Profundidad de Invasión al miometrio. Presencia de las células neoplásicas en el miometrio. Variable cualitativa ordinal
7. Grado de diferenciación tumoral. Variable cualitativa ordinal
8. Extensión al canal cervical. Presencia de células neoplásicas en el cérvix uterino. Variable explicativa categórica binaria.
9. Metástasis ganglionar: Presencia de células neoplásicas en los ganglios linfáticos. Variable de respuesta categórica binaria.

## **Análisis Estadístico**

Para realizar resúmenes se utilizará la categorización de las siguientes variables cuantitativas:

- Edad: se conformarán 4 estratos: 1 = <50; 2 = 50-59; 3 = 60-69; 4 = >70
- IMC: Conformada por 6 estratos: 1) <18.5 = bajo peso; 2) 18.5-24.9 = normal; 3) 25-29.9 = sobrepeso; 4) 30-34.9 = obesidad I; 5) 35-39.9 = obesidad II; 6) ≥40 = obesidad III. De acuerdo a la OMS se divide en Bajo peso, Normal, sobrepeso, Obesidad grado I, II y III
- Menopausia: Conformada por 3 estratos: 1) menos de 40; 2) 40 a 49; 3) mayor de 50 a 59
- IVSA: Conformada por 4 estratos: 0) sin vsa; 1) menos de 20; 2) 20 a 30, 3) mayor de 30

Se hará la descripción de las variables con base en:

- Medidas de tendencia central y de dispersión, para variables cuantitativas continuas
- Para variables categóricas se utilizarán proporciones para la descripción de las mismas.
- Para las variables cuantitativas continuas y sus relaciones con variables categóricas se utilizarán gráficas de cajas
- Gráficas de barra cuando las variables sean categóricas o se haya estratificado
- Tablas de contingencia de las diversas variables explicativas contra la variable de respuesta binaria.

## **Inferencia o Estimaciones**

- $\chi^2$  para el análisis de las tablas de contingencia
- Odds Ratio (OR) y se analizarán de manera puntual con  $\alpha=0.05$  e intervalos de confianza al 95% con el método de Wald.
- Se realizará análisis de regresión logística para evaluar la contribución de las variables explicativas y la variable de respuesta, que en este caso se ha establecido con base en los criterios de inclusión para catalogar como caso o controles; es decir se reduce a una variable dependiente categórica binaria.

**Ámbito geográfico donde se desarrolló la investigación**

UMAE Gineco-obstetricia número 4 "Luis Castelazo Ayala", México Distrito Federal. Servicio de Ginecología Oncológica. Pacientes con cáncer de endometrio que hayan sido tratadas quirúrgicamente en el periodo comprendido del año 1998 al 2011.

**Recursos humanos que se utilizaron**

Residente de Ginecología Oncológica

**Recursos materiales que se utilizarán**

Papel, lápiz o plumas, base de datos en Microsoft office Excel.

**Financiamiento del proyecto**

Se utilizarán recursos del investigador.

## **Descripción del estudio.**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, que fue sometido a la evaluación del comité Local de Investigación en Salud del Hospital, el cual lo autorizó y otorgó número de registro R-2014-360629. Por ser estudio retrospectivo no ameritó consentimiento informado (Anexo 1).

Se revisaron los expedientes de las pacientes con cáncer de endometrio tratadas de forma quirúrgica, del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del departamento de Ginecología Oncológica durante el periodo de 1998 al 2011. Quinientas cincuenta y nueve pacientes fueron identificadas.

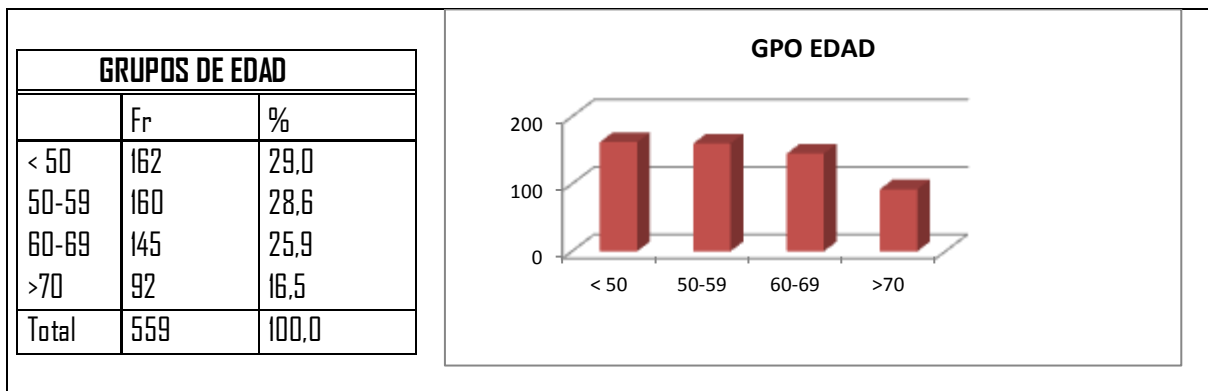
Se analizaron las variables edad, Índice de Masa Corporal (IMC), Grado de diferenciación tumoral, Infiltración Linfovascular, profundidad de invasión miometrial, extensión cervical y metástasis ganglionares.

Los datos obtenidos se vaciaron en una hoja de recolección de datos diseñada a propósito del estudio (Anexo 2). Una vez capturada la información se integraron a una base de datos del programa Excel de una computadora portátil. El peso y la talla sirvieron para calcular el IMC.

## RESULTADOS.

Para la obtención y análisis de los resultados se realizaron diferentes tipos de análisis; El primero Univariado donde se muestran las características de las variables de interés en el estudio, las cuales se describen en forma de frecuencias, simples y medias de tendencia central y dispersión así como gráficos simples.

Se estudiaron un total de 559 pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Endometrio de las cuales se estudiaron la principales características y factores que pudieran contribuir a nuestro objetivo, del total de pacientes se encontró que el promedio de edad fue de 56.96 años  $\pm$  12.09 años, con un mínimo de 24 años y un máximo de 88 años, todas las pacientes fueron categorizadas en 4 grupos de edad; encontrando que el 57.6% del total de las pacientes tenía menos de 60 años como se muestra en la tabla 1.



**TABLA 1. GRUPOS DE EDAD**

Se estudió el Índice de Masa Corporal (IMC) encontrando una media de 29.38  $\pm$  4.8, con un mínimo de 18 y un máximo de 51; al categorizar por IMC se dividieron seis grupos de estudio para clasificarlos encontrando que más del 50% de los pacientes presentaba algún grado de sobrepeso u obesidad, tabla 2.

GRUPO DE IMC		
	Fr	%
Bajo Peso	3	,5
Normal	78	14,0
Sobrepeso	228	40,8
Obesidad GI	164	29,3
Obesidad GII	74	13,2
Obesidad GIII	12	2,1
Total	559	100,0

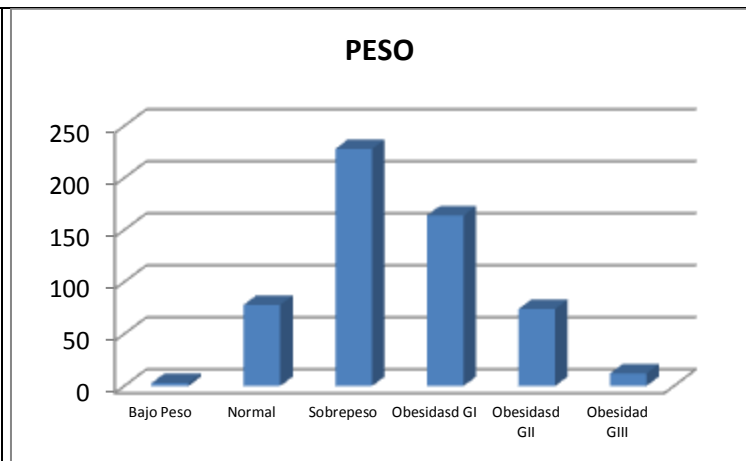


TABLA 2. GRADOS DE OBESIDAD

Se estudiaron los antecedentes Gineco-obstétricos encontrando que el promedio de Menarca fue de  $12.08 \pm 1.09$  años, con un mínimo de 8 y un máximo de 15 años, para la menopausia se obtuvo una media de  $47.25 \pm 5.81$  años, con un mínimo de 24 y un máximo de 70 años, este grupo también se categorizó en tres grupos encontrando que el 86.4 % de las pacientes la presento después de los 40 años de edad como se muestra en la tabla 3.

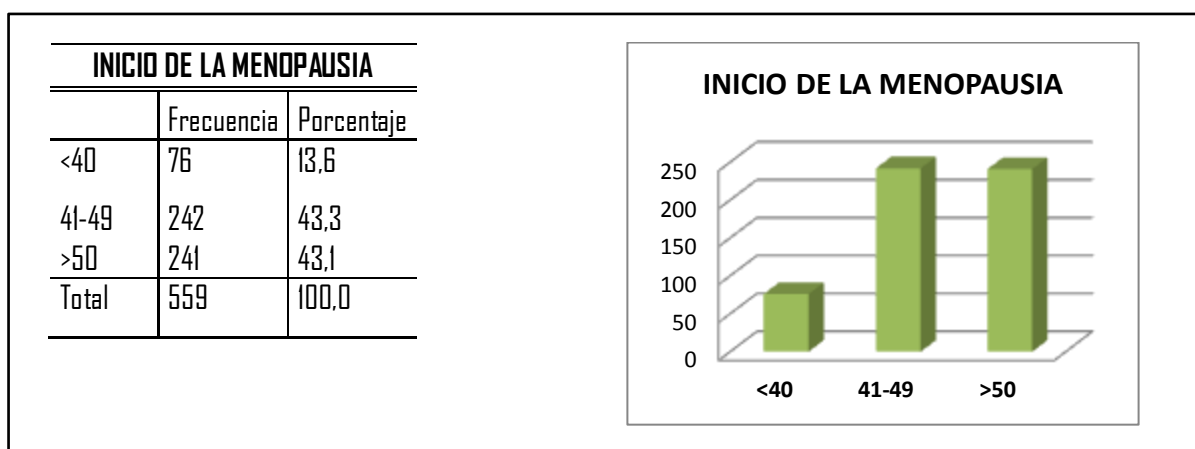


TABLA 3. INICIO DE MENOPAUSIA

Para el número de gestas se obtuvo un promedio de  $3.21 \pm 2.56$  hijos, con un máximo de 17 hijos, para el inicio de la vida sexual activa se encontró que más del 50% inició actividad sexual entre los 20 y 29 años, el máximo de abortos que se observó fueron 6, tabla 4.

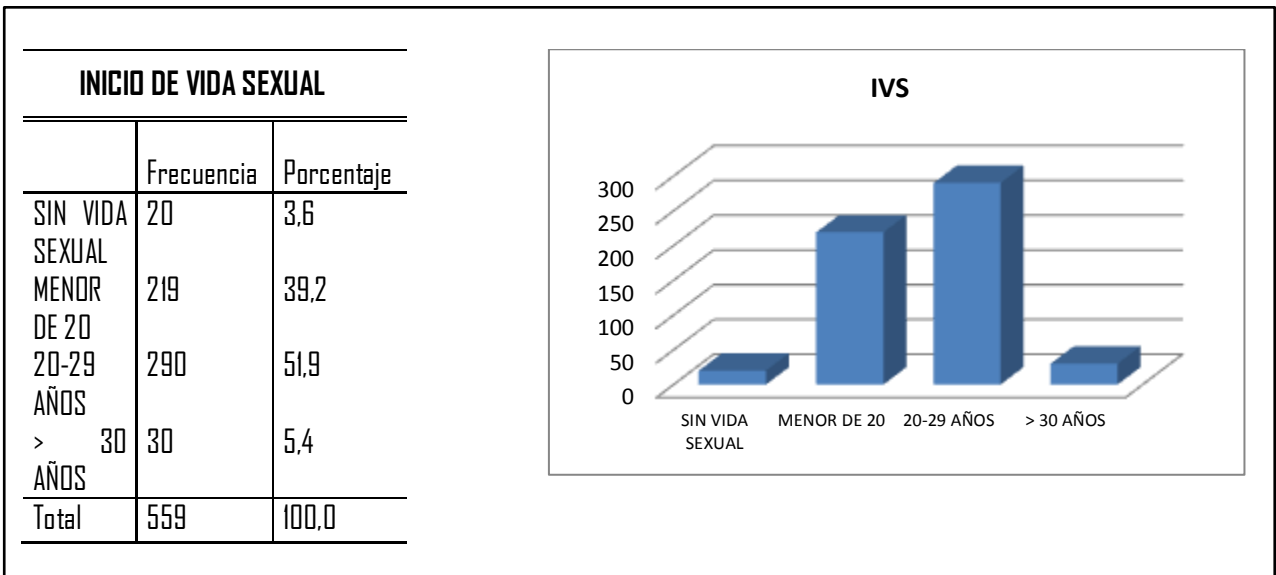


TABLA 4. INICIO DE VIDA SEXUAL

La Tabla 5 muestra las medidas de tendencia central y dispersión de las variables de estudio.

ESTADISTICAS DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO						
	Media	Mediana	Moda	Desv (S)	Mínimo	Máximo
EDAD	56,96	57	61	12,029	24	88
IMC	29,385	29,000	28,0	4,8386	18,0	51,0
MENARCA	12,08	12,00	12	1,009	8	15
MENOPAUSIA	47,25	48,00	50	5,813	24	70
GESTAS PARA ABORTOS	3,21	3,00	1	2,565	0	17
IVSA	2,68	2,00	2	2,241	0	16
PS	,53	,00	0	,934	0	6
	20,39	20,00	20	6,034	0	54
	1,39	1,00	1	,957	0	8

TABLA 5. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL

Al estudiar los factores de riesgo de los pacientes se observó que el 67.7 % de las mujeres no presentaba antecedentes de Cáncer familiar Tabla 6.

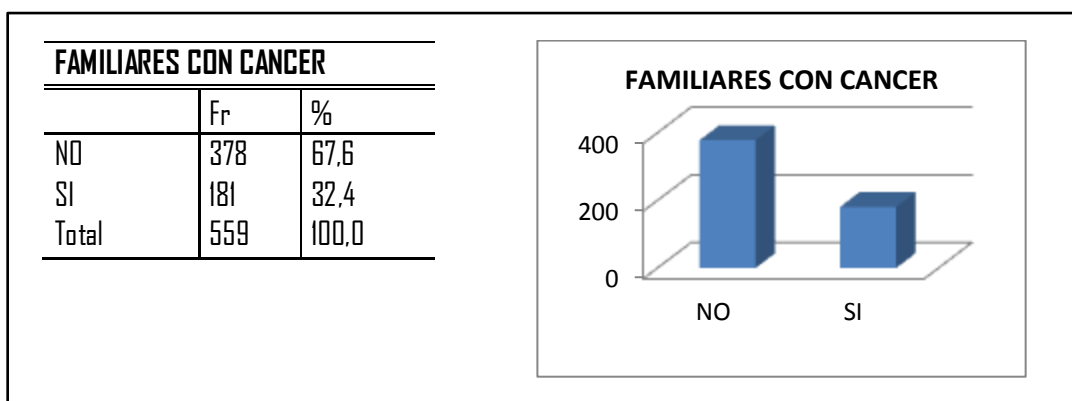


TABLA 6. ANTECEDENTES FAMILIARES CON CÁNCER

Pacientes con presencia de comorbilidades se encontró que el 51.7 % de las mujeres no presentaba alguna enfermedad crónica, 25% presentó Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y solo 31 pacientes refirieron uso de hormonales, Tabla 7.

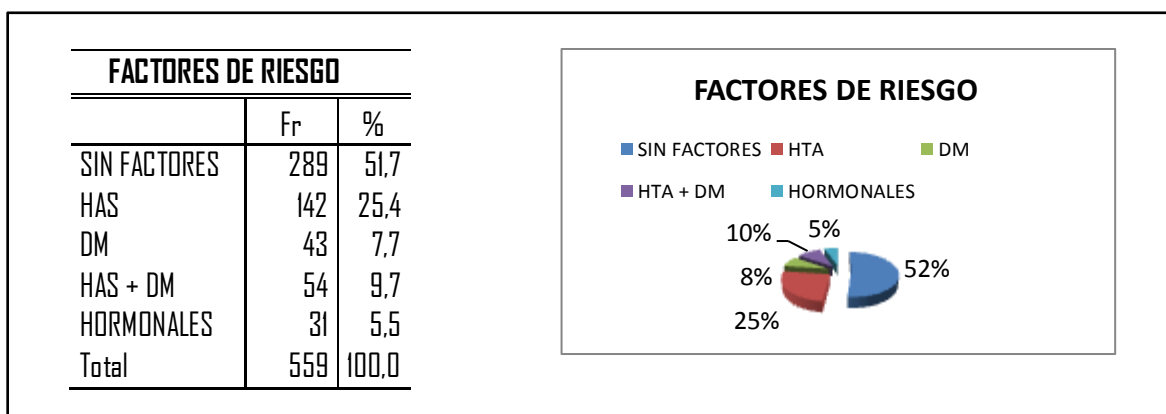
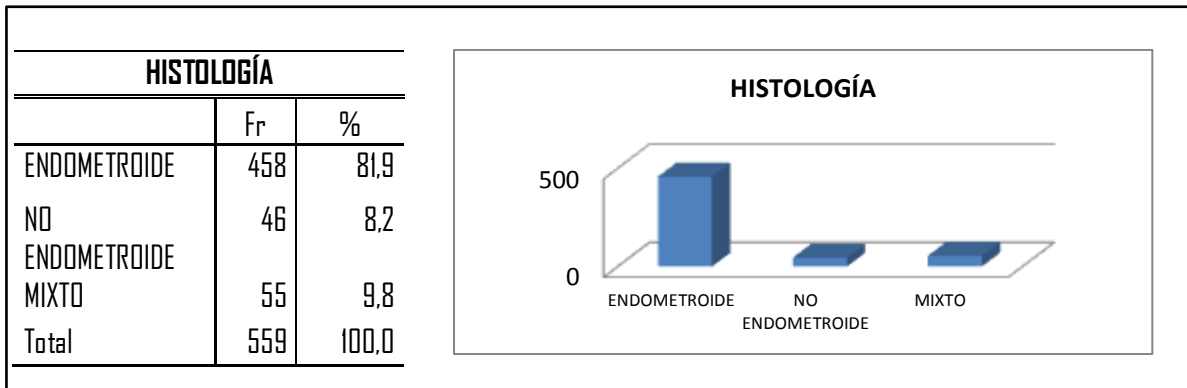


TABLA 7. COMORBILIDADES ASOCIADAS

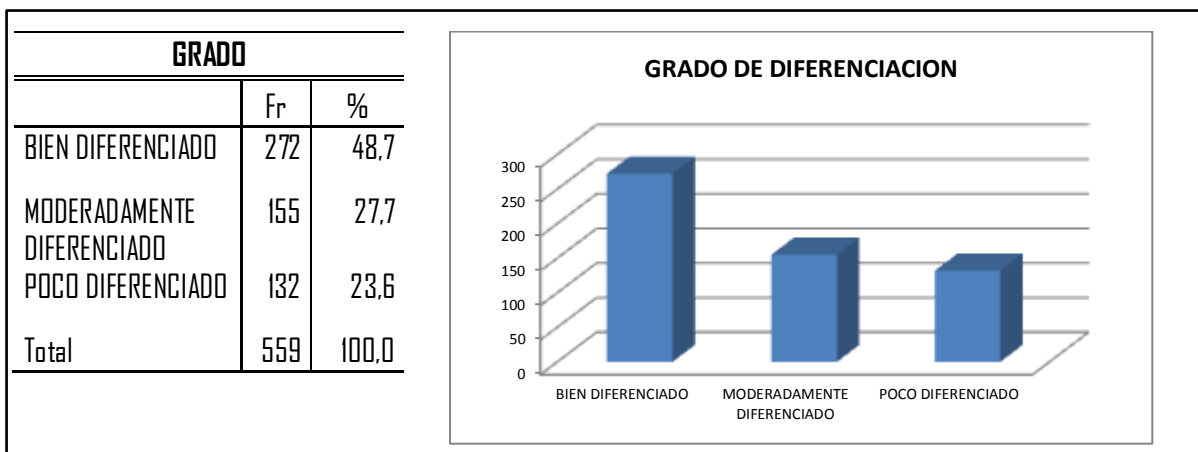


Cuando se estudiaron las características histológicas se encontró que la histología endometrioide predominó con un 81.9% comparado con el no endometrioide que se observó en el 8.2%, como se muestra en la tabla 8.



**TABLA 8. TIPOS DE HISTOLOGÍAS**

Cuando se estudió el grado de Para el grado de diferenciación del tumor se encontró que el 48.7% fueron bien diferenciados, comparados con el 23.6% que fueron poco diferenciados, Tabla 8.



**TABLA 8. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN**

De los 559 casos 497 (88.9%) no presentaron necrosis tumoral, tabla 9, 107 (19.1%) no presentaron invasión miometrial, 223 presentaron invasión < del 50% y 229 (41%) fue > al 50 %, como se muestra en la tabla 10.

NECROSIS TUMORAL		
	Fr	%
NO	497	88,9
SI	62	11,1
Total	559	100,0

**TABLA 9. PRESENCIA DE NECROSIS TUMORAL**

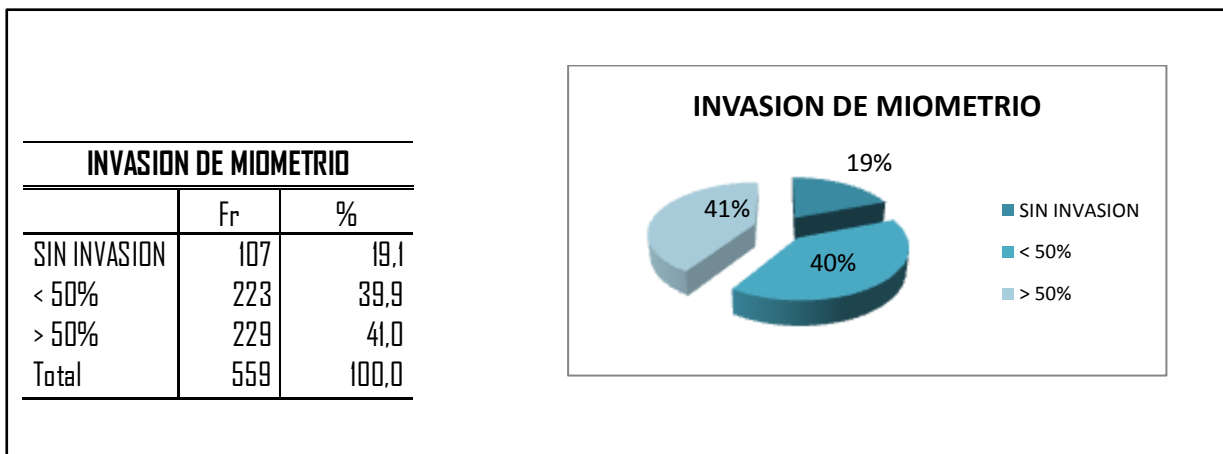


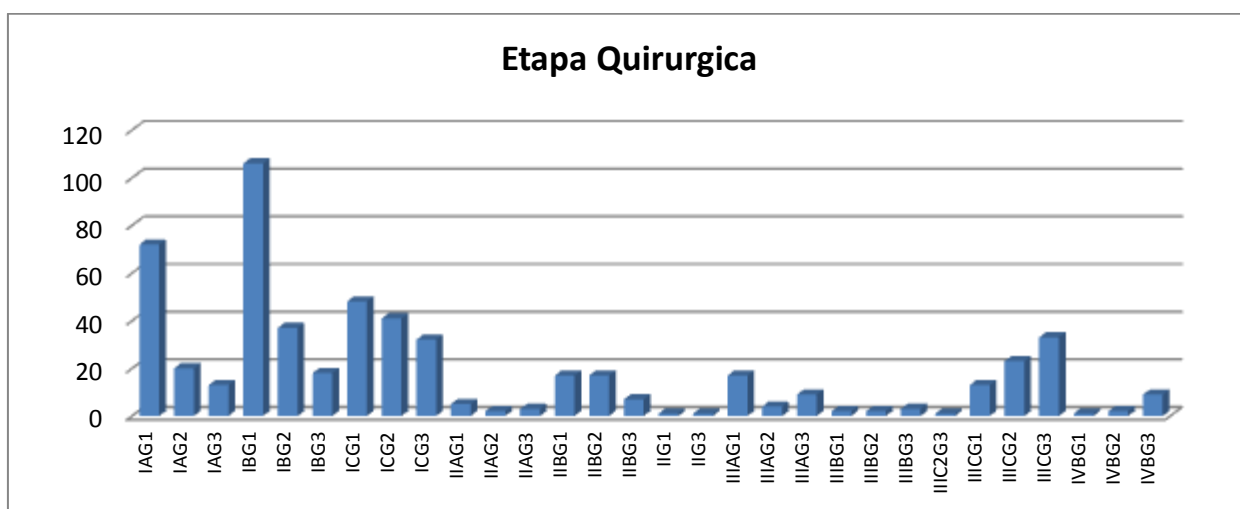
TABLA 10. INVASIÓN MIOMETRIAL

Al estudiar la Invasión Linfovascular se observó que 156 pacientes que representaron el 27.9% tenían invasión linfovascular, 403 (72.1%) no presentaron Invasión Linfovascular; en cuanto a extensión cervical se encontró que 105 pacientes (18.8%) presentaron invasión como se muestra en tabla 11.

INVASION LINFOVASCULAR			INVASION CERVICAL		
	Fr	%		Fr	%
NO	403	72,1	NO	454	81,2
SI	156	27,9	SI	105	18,8
Total	559	100,0	Total	559	100,0

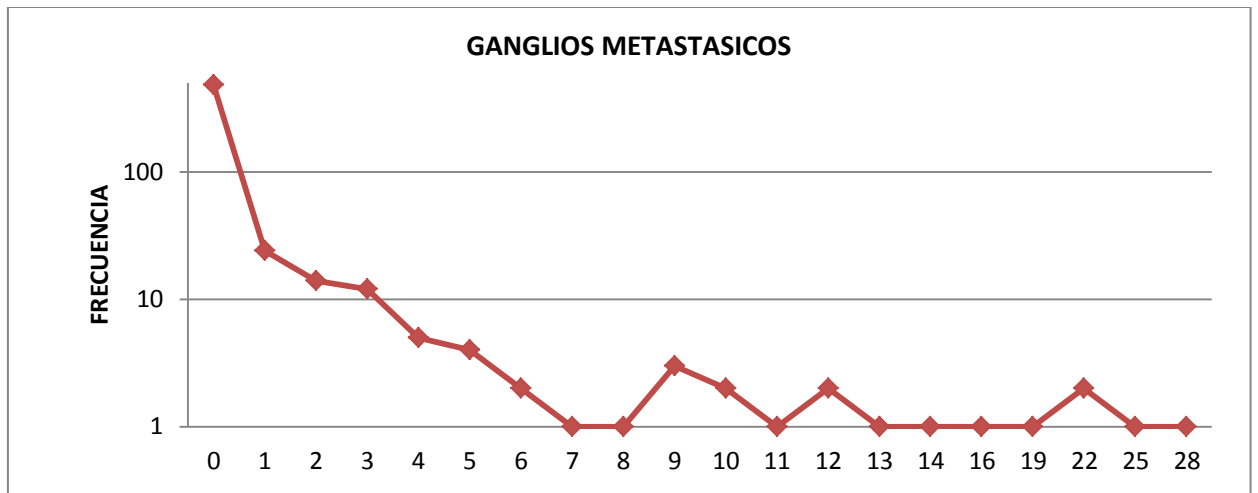
TABLA 11. INVASIÓN LINFOVASCULAR Y CERVICAL

Para la etapa quirúrgica se observó mayor frecuencia de etapa IBG2 como se muestra en la gráfica 1



Gráfica 1. Etapas quirúrgicas

Una vez que se estudiaron estas características se contabilizaron el número de ganglios metastásicos, encontrando un promedio de  $0.71 \pm 2.83$  ganglios, con un máximo de 113 como se muestra en la gráfica 2.



**GRÁFICA 2. GANGLIOS METASTÁSICOS.**

En la segunda parte de estudio se realizó un análisis Bivariado de las pacientes que presentaron y no presentaron metástasis ganglionares con las variables de interés en el estudio. Se realizó un análisis estadístico con la prueba de  $\chi^2$  con valor de  $p < 0.05$ , considerándolo este como estadísticamente significativo, así como OR e IC 95% de las variables del estudio.

Inicialmente se midió la asociación de la presencia de metástasis con la edad, donde no se encontró significancia estadística obteniendo  $p$  0.915, donde no se observan diferencias en la edad para la presencia de metástasis, al establecer los riesgos no se observaron diferencias, lo que demuestra la homogeneidad en los grupos de edad.

En relación al IMC se obtuvo un valor de  $p$  de 0.303, mostrando igualmente que no existen diferencias significativas entre la presencia de metástasis en relación al peso, sin embargo al establecer riesgos se observó que los que tenían un IMC  $<18.5$  es decir presentaban algún grado de bajo peso tenían 70% más de riesgo para la presencia de metástasis y los del grupo de IMC  $> 40$  con un exceso de riesgo de 30% para metástasis, lo que indicaría que a pesar de no haber diferencias significativas el encontrarse dentro de estos grupos de peso, representan algún riesgo.

El inicio de la menopausia no representó significancia estadística para de acuerdo con la edad en la que se presentó  $p$  0.9, igualmente la obtención de riesgo no mostró riesgos para la presencia de ganglios.

Información interesante se obtuvo al establecer la relación con el inicio de la vida sexual donde se encontraron diferencias significativamente estadísticas  $p < 0.009$ , mostrando un factor de protección el inicio de la vida sexual antes de los 20 años, como se muestra en la tabla 12.

<b>PRESENCIA DE GANGLIOS METASTÁSICOS</b>						
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>	<b>IC 95%</b>	<b>OR</b>
<b>GRUPO DE EDAD</b>						
< 50	24	138	162		(-)	1,00
50-59	20	140	160		0.43-1.55	0,82
60-69	21	124	145	0,915	0.51-1.83	0,97
>70	14	78	92		0.50-2.13	1,03
<b>IMC</b>						
<18.5	1	2	3		0.32-9.14	1,73
18.6-24.9	15	63	78		(-)	1,00
25-29.9	34	194	228	0,303	0.44-1.34	0,77
30-34.9	19	145	164		0.32-1.12	0,60
35-39.9	7	67	74		0.21-1.13	0,49
>40	3	9	12		0.44-3.82	1,30
<b>INICIO DE LA MENOPAUSIA</b>						
<40	10	66	76		(-)	1,00
41-49	36	206	242	0,9	0.54-2.54	1,15
>50	33	208	241		0.48-2.93	1,04
<b>INICIO DE VIDA SEXUAL</b>						
SIN VIDA SEXUAL	5	15	20		(-)	1,00
MENOR DE 20	18	201	219	0,009	0.08-0.82	0,26
20-29 AÑOS	50	240	290		0.21-1.79	0,62
> 30 AÑOS	6	24	30		0.19-2.89	0,65
<b>FAMILIARES CON CANCER</b>						
NO	56	322	378		(-)	
SI	23	158	181	0,5	0.70-2.12	1,94
<b>FACTORES DE RIESGO</b>						
SIN FACTORES	46	243	289		(-)	
HAS	12	130	142		0.29-0.97	0,53
DM	6	37	43	0,31	0.39-1.92	0,87
HAS + DM	6	48	54		0.31-1.55	0,69
HORMONALES	9	22	31		0.99-3.35	1,82

TABLA 12. PRESENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONARES

\*Obtenido mediante  $\chi^2$

Al momento de establecer la asociación de la presencia de metástasis ganglionares con los antecedentes de Cáncer en la familia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo se encontraron que los que presentaban antecedentes heredofamiliares de cáncer tenían hasta 70% exceso de riesgo para la presencia de ganglios metastásicos, comparados con los que no tenían familiares con cáncer. Las enfermedades crónicas no mostraron relación con la presencia de ganglios metastásicos, Tabla 13.

PRESENCIA DE GANGLIOS METASTASICOS						
	SI	NO	Total	<i>p</i>	IC 95%	OR
<b>FAMILIARES CON CANCER</b>						
NO	56	322	378	0.5	(-)	
SI	23	158	181		0.70-2.12	1.94
<b>FACTORES DE RIESGO</b>						
SIN FACTORES	46	243	289	0.31	(-)	
HAS	12	130	142		0.29-0.97	0.53
DM	6	37	43		0.39-1.92	0.69
HAS + DM	6	48	54		0.31-1.55	0.87
HORMONALES	9	22	31		0.99-3.35	1.82

TABLA 13. GANGLIOS METASTÁSICO, ANTECEDENTES FAMILIARES Y COMORBIDOS ASOCIADOS

Una vez establecido esto se estudiaron los factores histológicos de cada una de las variables estudiadas, inicialmente se estudió la presencia de necrosis tumoral donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.003$ ) que demostró que si hay influencia para la presencias de ganglios con **OR 3** veces más riesgo en aquellos que presentaban necrosis tumoral.

Para la histología del tumor, se observaron diferencias significativamente estadísticas ( $p < 0.05$ ) con un OR 3.89 más riesgo para los no endometrioides y OR 2.71 para los mixtos.

En relación al grado de diferenciación encontramos un OR 2.45 para presentar metástasis en los que se encontraban moderadamente diferenciados y OR 5.9 para los que presentaban un grado poco diferenciado ( $p < 0.05$ ).

La invasión al miometrio fue el que mostró más riesgo para la presencia de ganglios metastásicos en comparación con aquellos que no presentaron invasión, se encontró un OR 4.88 para los que presentaron < del 50 % de invasión y OR 17 para los que presentaron invasión de > del 50% ( $p < 0.005$ ).

En lo que respecta a la Invasión del Espacio Linfovascular se encontró un OR de 9 para quienes presentaron Invasión al espacio Linfovascular en comparación con los que no la presentaron ( $p < 0.005$ ).

Para las pacientes que presentaron invasión cervical se encontró un OR de 7.5 en comparación con las que no lo presentaron.

Una vez estudiados todos estos factores se demostró que las características histológicas del tumor influyen para la presencia de ganglios metastásicos, Tabla 14.

PRESENCIA DE GANGLIOS METASTASICOS						
	SI	NO	Total	<i>p</i>	IC 95%	OR
<b>NECROSIS TUMORAL</b>						
NO	60	437	497	0.003	1.75-5.88	3.21
SI	19	43	62			
<b>HISTOLOGIA</b>						
ENDOMETROIDE	46	412	458	< 0.00	(-)	1
NO ENDOMETROIDE	18	28	46		162-4.52	3.89
MIXTO	15	40	55		2.47-6.12	2.71
<b>GRADO DE DIFERENCIACION</b>						
BIEN DIFERENCIADO	15	257	272	<0.00	1.30-4.62	1
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	21	134	155			2.45
POCO DIFERENCIADO	43	89	132			3.40-10.23
<b>INVASION</b>						
SIN INVASION	2	105	107	<0.00	(-)	1
< 50%	19	204	223		1.1-21.3	4.88
> 50%	58	171	229		4.2-74.4	17.8
<b>INVASION LINFOVASCULAR</b>						
NO	22	381	403	<0.00	5.8-17.0	9.97
SI	57	99	156			
<b>INVASION CERVICAL</b>						
NO	37	417	454	<0.00	4.4-12.5	7.5
SI	42	63	105			

TABLA 14. GANGLIOS METASTÁSICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Una vez establecidas las relaciones mediante el paquete estadístico SPSS V21, se realizó un análisis multivariado de regresión logística para identificar que las diferencias no se trataran de variables confusoras o modificadores del efecto, resultando que todas la variables que habían sido significativas en el modelo Bivariado, resultaron nuevamente significativas en el modelo multivariado.



## DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio en la actualidad representa la neoplasia ginecológica más frecuente en los países occidentales y el séptimo cáncer más común en las mujeres. Las tasas de incidencia se han incrementado en las últimas décadas, sobre todo entre las mujeres posmenopáusicas, junto con la prolongación de la vida en países desarrollados<sup>29</sup>.

En 1988, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) introdujo un nuevo sistema para la puesta en escena clínico-patológico de cáncer de endometrio. El sistema de estadificación incluye la evaluación del grado patológico, la invasión del miometrio, invasión cervical, citología peritoneal y metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales. Desde entonces, numerosos informes han aclarado el significado pronóstico de estos factores. La permeación linfática y la invasión vascular se analizaron por su significado pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, el valor discriminatorio de estos es el tema de una mayor investigación.<sup>28</sup>.

Un IMC alto u obesidad de manera más consistente se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio endometriode que cualquier otro cáncer relacionado con la obesidad. La definición de la obesidad por la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso directrices del IMC como: bajo peso (IMC  $<18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ ), peso normal (IMC,  $18,5-24,9 \text{ kg} / \text{m}^2$ ), sobrepeso  $25,0-29,9$ , obesidad  $> 30$ .

La asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de endometrio se ha. La generalización de estos hallazgos a otros grupos étnicos requiere confirmación. Sin embargo, hay datos limitados sobre la asociación de cáncer de útero obesidad-endometriode..

Algunos investigadores han reportado que el índice de masa corporal es un factor pronóstico para el cáncer de endometrio, sin embargo, otros no han confirmado este hallazgo<sup>6</sup>.

Se han mencionado en la literatura factores clínicos que incrementan el riesgo de cáncer de endometrio y metástasis ganglionares como lo es el IMC. En nuestro estudio se encontraron datos que sugieren que IMC  $< 18,5$  y  $> 40$  podrían tener mayor riesgo de metástasis ganglionares, como lo reportan Jeong N et al que refieren que el mejor pronóstico de cáncer de endometrio en mujeres obesas se sugiere que es debido a una tendencia significativa de tener menos enfermedad agresiva, mejor diferenciado, histología endometriode, menos invasivos y reducción de la frecuencia de a los ganglios linfáticos que

inciden en la presencia de metástasis ganglionares; sin embargo no definieron exactamente IMC y metástasis ganglionares.

La edad no tuvo significancia predictiva de metástasis ganglionares, sin embargo en estudios reportados como en el de Pierluigi Benedetti Panici et al donde en mujeres mayores de 65 años tienen mal pronóstico, sin hacer referencia presencia o ausencia de metástasis.<sup>30</sup>

El papel de la linfadenectomía, que está en debate, de acuerdo a nuestros resultados sugiere que debe evaluarse en aquellas pacientes con IMC < 18.5 o > 40, aunque no fue estadísticamente significativo se observa incremento de 70 a 40 veces el riesgo respectivamente.

Otro factor de riesgo independiente para el cáncer de endometrio es una historia familiar con cáncer. Varios estudios han demostrado una mayor frecuencia de familiares con cáncer en pacientes con neoplasias concomitantes, especialmente las jóvenes con cáncer de endometrio y se supone que los cánceres de origen genético a menudo se producen a una edad temprana. Sandles et al. describió 64 pacientes con cáncer de endometrio de los cuales ocho (12,5%) tenían al menos un familiar de primer grado con cáncer endometrial verificado, colon u ovario. Boltenberg et observó a 41 de 230 (17,9%) parientes de primer grado de 51 mujeres con cáncer de endometrio, mientras que entre los 190 familiares de primer grado de 37 controles únicos parientes 18 (9,5%) tenían cáncer, siendo una diferencia significativa. Por otra parte, la edad de aparición de cáncer en familiares de los casos era inferior a la de parientes afectados de los controles. Sellers et al. mostró que la historia familiar no era un factor de riesgo en las mujeres mayores de 55 años de edad, casi el 5% de los cánceres de endometrio incidental entre las mujeres parece estar relacionado con una historia familiar de cáncer de endometrio y de casi 2 % a un historial familiar de cáncer colorrectal. Aunque en nuestro trabajo los antecedentes familiares no son significativos observamos que si hay incremento del riesgo para presencia de metástasis con un OR de 1.94.

Las enfermedades concomitantes no demostraron tener algún impacto de la diseminación ganglionar.

Un factor que nos llamó la atención por la implicación estadística que demostró fue el inicio de vida sexual antes de los 20 años que pareciera ser un factor protector comparadas con aquellas que no presentan vida sexual; con un OR

de 0.24. Estos datos son interesantes porque no se ha reportado en otros estudios y ameritaría un estudio especialmente diseñado para su análisis.

Dentro de los factores histopatológicos, nuestros resultados identificaron que la presencia de necrosis tumoral incrementó el riesgo de metástasis ganglionares con un *OR* de 3.2, este dato no se ha reportado como significativo para diseminación ganglionar en la literatura.

Los otros factores identificados fueron Grado de diferenciación, Invasión a miometrio, invasión a cérvix e ILV, datos que han demostrado su importancia como factores predictivos de metástasis ganglionares por otros autores como Xiaohai Tang<sup>1</sup>, Kenjiro Tanemura, Weimin Ye ,entre otros, los cuales identifican a estos factores como predictores de metástasis ganglionares y cada uno de estos con respectivo valor predictor de metástasis ganglionar y por ende factor pronóstico.

Asimismo es necesario tomar en cuenta los factores histológicos Grado de diferenciación, invasión al miometrio, extensión cervical, infiltración linfovascular y necrosis tumoral, todos estos factores son evaluados en la pieza quirúrgica, algunos de ellos se pueden evaluar en el Examen Transoperatorio (ETO) y contando con su registro las pacientes que no tengan presencia de estos, pudieran evitar la linfadenectomía, aunque aún estamos investigando el valor del ETO en nuestra unidad para su implementación. La evaluación intraoperatoria de la muestra en sección congelada es muy importante para determinar el tipo y la extensión de la cirugía en oncología ginecológica. Aparte de su uso principal en el cáncer de ovario y de endometrio, es factible su uso en todos los cánceres ginecológicos. El primer uso a gran escala de la sección de congelados en el intraoperatorio fue descrito por Louis B. Wilson en 1905.

## **CONCLUSIONES.**

1. La edad no es un factor predictivo de metástasis ganglionares en cáncer de endometrio.
2. El Índice de Masa Corporal (IMC)  $<18.5$  y el  $> 40$  incrementan entre 70 y 40% el riesgo de metástasis ganglionares respectivamente.
3. El inicio de vida sexual antes de los 20 años es factor protector para metástasis ganglionares.
4. La presencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica incrementa el riesgo de metástasis ganglionares con un *OR de 3.21*.
5. Como lo reportado en la literatura la invasión al miometrio, infiltración al espacio linfovascular, extensión cervical, grado de diferenciación e histología no endometriode contribuyen a la presencia de metástasis ganglionares.

## **ANEXO 1**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por tratarse de un estudio retrospectivo donde no se realizará intervención alguna sobre las pacientes y se realizará solo con expedientes clínicos no amerita carta de consentimiento informado



## BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29
3. Sorosky JI. Endometrial cancer. *ObstetGynecol* 2012;120(2):383–97.
4. RHNM. 2003
5. Kaaks R, Lukonava A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1531–43.
6. Jeong NH, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH KSM, Seo SS, et al. Role of body mass index as a risk and prognostic factor for endometrioid cancer in Korean women. *GynecolOncol* 2010;118:24–8.
7. Emons, G., Fleckenstein, G., Hinney, B., Huschmand, A., and Heyl, W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 7: 227–242, 2000
8. Sherman, M. E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod. Pathol.* 13: 295–308, 2000.
9. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 15: 10–17, 1983.
10. Mariani A, Webb MJ, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J ObstetGynecol* 2000;182: 1506–19.
11. Havrilesky L, Cragun J, Calingaert B, Synan I, Secord A, Soper J, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer. *GynecolOncol* 2005; 99:689–95.
12. Bakkum-Gamez JN, González-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jan;83(1):97-112.
13. 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. *GynecolOncol* 1991;40:55–65.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J GynaecolObstet* 2009;105:103–4.
15. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Art. No.: CD007585* *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1), doi:10.1002/14651858.CD007585.pub2.

16. Barnes MN, Kilgore LC. Complete surgical staging of early endometrial adenocarcinoma: optimizing patient outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2000;10(1):3–7
17. Denschlag D, Tan L, Patel S, Kerim-Dikeni A, Souhami L, Gilbert L. Stage III endometrial cancer: preoperative predictability, prognostic factors, and treatment outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:546.
18. 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):1165–72.
19. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BWL, Feijen HWH, de Graaff J, Sykora D, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *EJSO* 2006;32:450–4.
20. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:120–6.
21. Berclaz G, Hanggi W, Kratzer-Berger A, Altermatt HJ, Greiner RH, Dreher E. Lymphadenectomy in high risk endometrial carcinoma stage I and II: no more morbidity and no need for external pelvic radiation. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:322–8.
22. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003;98(11):2368–77.
23. Okuma K, Yamashita H, Kawana K, Nakagawa S, Oda K, Nakagawa K. Advanced age is a significant determinant of poor prognosis in patients treated with surgery plus postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(4):757–63.
24. Gayar OH, Robbins JR, Parikh K, Lu M, Buekers T, Munkarah A, et al. Hysterectomy for uterine adenocarcinoma in the elderly: tumor characteristics, and long-term outcome. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):71–5.
25. Gates EJ, Hirschfield L, Matthews RP, Yap OW. Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *J Natl Med Assoc* 2006;98(11):1814–22.
26. Akbayir O, Corbacioglu Esmer A, Numanoglu C, Cilesiz Goksedef BP, Akca A, Bakir LV, et al. Influence of body mass index on clinico-pathologic features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(5):1269–76.
27. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–41



28. Tang X, Tanemura K, Ye W, Ohmi K, Tsunematsu R, Yamada T, et al. Clinico-pathological factors predicting retroperitoneal lymph node metastasis and survival in endometrial cancer. *Jpn J ClinOncol* 1998;28:673–8.
29. Nagle CM, Marquart L, Bain CJ, et al. Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2717-26.
30. Pierluigi Benedetti Panici, MD; Stefano Basile, MD; Maria Giovanna Salerno, MD; Violante Di Donato, MD; Claudia Marchetti, MD; Giorgia Perniola, MD et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:x-ex-x-ex.
31. Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization. International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. *The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment*. Melbourne: International Diabetes Institute; 2000