



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

TÍTULO:

**EL PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA COMPLEMENTARIA EN  
PACIENTES CON HISTERECTOMÍA Y CÁNCER DE ENDOMETRIO**

PRESENTA:

**PAMELA MARTINEZ ALPIZAR**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

**DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023



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.

## **TESIS**

# **EL PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA COMPLEMENTARIA EN PACIENTES CON HISTERECTOMÍA Y CÁNCER DE ENDOMETRIO**

---

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos

Director de Docencia

Instituto Nacional de Cancerología

---

Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz

Director de Tesis

Médico Adscrito al servicio de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

---

Pamela Martínez Alpizar

Residente de Tercer Año de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

## CONTENIDOS

<b><i>Marco Teórico</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Planteamiento del problema</i></b>	<b>7</b>
<b><i>Justificación</i></b>	<b>8</b>
<b><i>Objetivos</i></b>	<b>9</b>
Principal	9
Secundario	9
<b><i>Material y Métodos</i></b>	<b>10</b>
Diseño del estudio	10
Población y muestra	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Métodos	11
<b><i>Definición de variables</i></b>	<b>12</b>
<b><i>Análisis estadístico</i></b>	<b>14</b>
<b><i>Aspectos éticos</i></b>	<b>15</b>
<b><i>Resultados</i></b>	<b>16</b>
<b><i>Discusión</i></b>	<b>26</b>
<b><i>Conclusiones</i></b>	<b>28</b>
<b><i>Referencias</i></b>	<b>29</b>

## Marco Teórico

El cáncer de endometrio (CE) es el cáncer ginecológico más común en los países desarrollados<sup>1</sup>, y el segundo más frecuente en países subdesarrollados. En México, su incidencia ha aumentado en la última década<sup>2</sup>.

Para su diagnóstico, el abordaje con mejor costo beneficio es realizar una biopsia de endometrio, con lo que se obtiene información como el tipo histológico y grado tumoral, dependiendo de estos, estimar el riesgo de enfermedad metastásica y así justificar el solicitar estudios de extensión, como son una tomografía y marcadores tumorales y posteriormente planear una cirugía la cual además de histerectomía y salpingooforectomía bilateral, pudiera incluir evaluación ganglionar en caso de pacientes de riesgo aumentado para afección ganglionar<sup>4, 5</sup>.

La incidencia de edad se presenta en dos picos, a los 60 y 70 años. El tipo histológico más común es el endometriode, sin embargo, existen otros tipos histológicos como el seroso o células claras, asociados a un peor pronóstico<sup>6</sup>. El 75% de los carcinomas son detectados en etapas tempranas asociado a sangrado uterino anormal<sup>4</sup>.

La cirugía estándar para CE incluye, histerectomía con salpingooforectomía bilateral. Se incluye disección pélvica y paraaórtica para pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia<sup>6, 7</sup>. De igual forma, se considera, que la estadificación en el CE es quirúrgica. Esta estadificación, está diseñada como valor pronóstico al clasificar la extensión del tumor. Esta intervención permite que la mayoría de los pacientes logren largos periodos de supervivencia, lo que hace que los problemas relacionados con la morbilidad del tratamiento sean muy relevantes, ya que se asocian con enfermedades agudas y morbilidad tardía, particularmente en pacientes obesas y en aquellas con comorbilidades crónicas<sup>3</sup>.

El abordaje quirúrgico puede ser mediante cirugía abierta o por cirugía de mínima invasión. Actualmente se recomienda una cirugía por mínima invasión, sin embargo, es importante determinar que pacientes se pudieran beneficiar de esta vía de acceso, tomando en cuenta el tipo histológico y grado tumoral, así como que sea de bajo riesgo para conversión a cirugía abierta. Existen múltiples estudios donde se comparan la histerectomía por laparotomía vs

laparoscopia, y se identificó que la mínima invasión presenta menos morbilidad y mismo resultado oncológico en comparación con la laparotomía <sup>6,7</sup>.

De acuerdo con lo anterior, se considera importante determinar que pacientes se benefician de una evaluación ganglionar. Las opciones para el abordaje de la evaluación ganglionar incluyen: no realizarla, realizar una linfadenectomía sistemática o ganglio centinela. La evaluación ganglionar por cualquiera de estos métodos se utiliza para estadificación, información pronóstica y la necesidad de terapia adyuvante posterior <sup>8,9</sup>.

La linfadenectomía suele definirse más por sus límites anatómicos que por su eficacia. Se sabe que las posibilidades de diagnosticar una metástasis son proporcionales al número de ganglios extirpados, al número de ganglios examinados y al número de cortes por ganglio <sup>10</sup>.

El número de ganglios extirpados depende de la técnica. La referencia actual es la linfadenectomía dirigida a reseca la mayor cantidad de ganglios posible en un sector anatómico determinado. Según Abu Rustum et al, una linfadenectomía pélvica debe incluir al menos 10 ganglios; el valor de este umbral ha sido calculado con un método de división recursiva. Por último, Chan et al comunican un número mínimo de 10 ganglios, con un impacto terapéutico que aumenta según el número de ganglios extirpados <sup>11</sup>. En la linfadenectomía paraaórtica, la disección debe extenderse hasta la vena renal izquierda. El número de ganglios mínimo no está definido con precisión. Por lo tanto, si la evaluación ganglionar está indicada, hay que extirpar un número mínimo de ganglios. Este número debe tenerse en cuenta al tomar las decisiones terapéuticas tras una linfadenectomía negativa <sup>12</sup>.

Existe una fuerte asociación entre factores patológicos y el riesgo de afección ganglionar, los cuales podrían ayudar para determinar que pacientes se benefician de evaluación ganglionar. Dentro de estos factores destaca grado de tumor, profundidad de invasión al miometrio, afección cervical y la invasión linfovascular <sup>13</sup>.

En cuanto el grado tumoral, dependiendo de este se estima el riesgo de afección ganglionar, tanto pélvica como para aórtica. Siendo para grado 1 un riesgo de afección de ganglios pélvicos en un 3% y para aórticos en un 2%. Para el grado 2 el riesgo es 9% y 5% y para el grado 3, el riesgo es 18% y 11% <sup>14,15</sup>.

Con respecto a la invasión linfovascular, se observa que cuando está presente, existe un riesgo de afección ganglionar pélvica en un 27% y de afección para aórtica de un 19%, en contraste de cuando no existe, que afecta en un 7% ganglios pélvicos y un 3% ganglios para aórticos <sup>16</sup>.

En caso de que se determine cuales pacientes son los que se benefician de una evaluación ganglionar, es importante tomar la decisión de que abordaje será utilizado. Se debe tomar a consideración el riesgo beneficio y la morbilidad asociada <sup>16, 17</sup>.

Una de las principales morbilidades asociadas, posterior a una linfadenectomía completa, es el linfedema, con un riesgo a presentarlo de un 5 a 38%. El linfedema es definido como el aumento de volumen de extremidad inferior mayor a un 10%. Este riesgo se encuentra a las cuatro a seis semanas posterior al evento quirúrgico, pudiendo aparecer incluso a los 24 meses posteriores. El riesgo de linfedema es mayor en pacientes obesas y en pacientes que reciben radioterapia. Dentro de otras morbilidades conocidas, se encuentra el linfocele en un 18%, lesiones vasculares y lesiones nerviosas <sup>17</sup>.

Las complicaciones de la cirugía no son sólo linfáticas, sino también digestivas, urinarias, parietales, etc. Su incidencia correlaciona con el entrenamiento del cirujano. La ausencia de evaluación ganglionar reduce de forma significativa la duración de la intervención, la hemorragia peroperatoria, la necesidad de una transfusión, la duración de la hospitalización y las complicaciones a corto y medio plazo <sup>17, 18, 19</sup>.

Pacientes con afección ganglionar confirmada por patología, el uso de quimioterapia adyuvante es generalmente recomendada <sup>20, 21, 22</sup>.

## **Planteamiento del problema**

Existe poca evidencia en cuanto al riesgo y beneficio de realizar una linfadenectomía complementaria sistemática en pacientes que han sido operadas de histerectomía con cáncer de endometrio en etapas tempranas.



## Justificación

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en países de primer mundo, en países subdesarrollados es la segunda causa, posterior al cáncer cervicouterino.

Esta neoplasia se divide de acuerdo con factores de riesgo en bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia, dependiendo de esto, se toman decisiones en cuanto a la adyuvancia, ya que los de riesgo intermedio y alto, se ha demostrado que se benefician.

Para poder clasificarla en un grupo de riesgo, así como estadificar, se considera la cirugía un estándar. Usualmente la cirugía comprende realizar una histerectomía extrafascial con salpingooforectomía bilateral. En cuanto a la evaluación ganglionar, generalmente se utiliza la linfadenectomía pélvica y para aórtica o ganglio centinela.

Existen casos en los que se realiza una histerectomía sin evaluación ganglionar, por lo que, en algunos casos, sobre todo cuando hay sospecha por imagen, se realiza una Linfadenectomía completaría en un segundo tiempo quirúrgico, con el argumento de dar información pronóstica y para la toma de decisiones en la adyuvancia.

Con los resultados obtenidos se podrá determinar si existe un beneficio en el pronóstico de la linfadenectomía complementaria; así como describir si aumenta la morbilidad asociada.

## Objetivos

### Principal

- Determinar el papel pronóstico de la linfadenectomía complementaria en pacientes con histerectomía en cáncer de endometrio.

### Secundario

- Describir las características demográficas, clínicas, e histopatológicas de las pacientes con cáncer de endometrio.
- Describir los factores asociados a la realización de linfadenectomía complementaria, y su asociación para recibir adyuvancia.
- Analizar la seguridad de realizar linfadenectomía sistemática para el manejo de cáncer de endometrio.
- Determinar los factores asociados a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

## Material y Métodos

### Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio. Se obtuvieron del expediente electrónico datos generales incluyendo edad, sexo, estado funcional, características histopatológicas, agentes de tratamiento utilizados y parámetros de laboratorio.

### Población y muestra

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de endometrio que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 1997-2019. El cálculo de la muestra fue por conveniencia.

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de endometrio confirmado por histopatología
- Antecedente de histerectomía sin evaluación ganglionar inicial
- 

### Criterios de exclusión

- Pacientes con etapa clínica IV.
- Pacientes a las cuales se les realiza linfadenectomía, sin embargo, no se cuenta con información histopatológica.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer doble primario.

## Métodos

Con uso del expediente clínico, se obtuvo la información de las pacientes, incluyendo edad, estado menopáusico, índice de masa corporal, estudios de laboratorio y de imagen, así como reporte de patología, abarcando tipo histológico, grado de diferenciación, grado de invasión y etapa clínica. De igual forma, se incluye el manejo que recibió tanto fuera como dentro del Instituto Nacional de Cancerología.

Los ganglios pélvicos son los ganglios de la porción distal de la iliaca común, de la iliaca externa e interna, del obturador, del sacro y los pararectales. Por lo cual, la linfadenectomía pélvica comprende la disección de tejido ganglionar del área distal de la arteria iliaca común, la porción anterior y medial de la mitad proximal de la vena y arteria iliaca externa y la porción distal del obturador, anterior al nervio obturador.

La linfadenectomía para aórtica comprende la disección del tejido ganglionar por debajo de la arteria mesentérica inferior hasta la arteria iliaca común y entre la aorta y el uréter.

## Definición de variables

Las variables consideradas para el estudio se definen en la siguiente tabla.

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Parámetros</b>
Edad	cuantitativa continua	35-85
Menopausia	cuantitativa continua	40-67
Síntoma inicial	cualitativa categórica	0= sangrado 1= Dolor 2= Tumor palpable 3= otro
Cirugía abordaje	cualitativa categórica	0= laparotomía, abierta 1= laparoscopia
Tipo de hysterectomía	cualitativa categórica	0= simple o total o tipo 1 o tipo a 1= radical o tipo 2-3 o tipo b o c
Histología	cualitativa categórica	0= endometriode 1= seroso papilar 2= células claras 3= mixto 4= carcinosarcoma 5= otros
Grado histológico	cualitativa categórica	0=G1 o bien diferenciado 1=G2 o moderadamente diferenciado 2= G3 o poco diferenciado
Adyuvancia	cualitativa dicotómica	0= no 1= si
Recurrencia o progresión	cualitativa dicotómica	0= no 1= si
Sobrevida global	cuantitativa continua	0-25
Periodo libre de enfermedad	cuantitativa continua	0-25
Parametrios afectados	cualitativa categórica	0= no 1= si
Permeación linfovascular	cualitativa categórica	0= no 1= si

Ganglios sospechosos por imagen	cualitativa categórica	0= no 1= si
Linfadenectomía	cualitativa categórica	0= no 1= si
Numero de ganglios afectados	cuantitativa continua	0 - 25
Metástasis a distancia	cualitativa categórica	0= no 1= si
Linfadenectomía complementaria	Cualitativa categórica	0= no 1= si
Adyuvancia con quimioterapia	cualitativa categórica	0= no 1= si
Adyuvancia con radioterapia	cualitativa categórica	0= no 1= si
Muerte	cualitativa categórica	0= no 1= si

## **Análisis estadístico**

La sobrevida global se definió como el tiempo desde el diagnóstico de cáncer de endometrio, hasta la fecha del último contacto o de muerte. El periodo libre de enfermedad se definió como el tiempo desde la realización de la histerectomía hasta la fecha de evidencia de recurrencia de la enfermedad o muerte.

Se realizó un análisis de las variables cualitativas con valores absolutos y promedios. El periodo libre de enfermedad y la supervivencia global se analizó con una regresión de riesgo proporcional de Cox multivariable y se calculó su intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Un valor de  $p$  de  $< 0.05$  se consideró estadísticamente significativo, posteriormente graficadas mediante curvas Kaplan-Meier y fueron comparadas mediante la prueba de log-rank.

Se realizaron análisis univariado y multivariados tomando en cuenta las variables con un valor estadístico de  $p$  menor a 0.05. El análisis multivariable se realizó con regresión logística.

## Aspectos éticos

Este estudio cuenta con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, con número de registro 2022/079.



## Resultados

En total, se estudiaron 260 pacientes operadas de histerectomía sin evaluación ganglionar de 1997-2019. La mediana de edad de las pacientes fue de 55 años (RIQ 45.7-62.4). La etapa clínica I correspondió al 63.85% de las pacientes, la etapa II y III al 15% y 21.15%, respectivamente. El subtipo histológico más frecuente fue el endometrioide en el 88.85% de los casos, de los cuales el 51.54% corresponde a grado 2.

En 120 de las pacientes (46.15%) se realizó linfadenectomía complementaria. De las linfadenectomías pélvicas realizadas, el 31% presentaron afección ganglionar y de las para aórticas 3.4%.

El 98.37% recibieron radioterapia adyuvante y el 42.86%, quimioterapia adyuvante.

El 19.23% presentaron recurrencia de la enfermedad y el 14.62% murieron. (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características generales de las pacientes n=260</b>	
Edad	55 (45.7-62.4)
Menopausia	201 (77.31)
Índice de masa corporal	29.78(26.07-34.63)
Ganglios por imagen	
Negativo	173 (66.54)
Positivo	62 (23.85)
No evaluados	25 (9.62)
Histología	
Endometrioide Grado 1	59 (22.69)
Endometrioide Grado 2	134 (51.54)
Endometrioide Grado 3	38 (14.62)
Mal pronóstico	29 (11.15)
Afección miometrial	
< 50%	103 (39.62)
≥ 50%	122 (46.92)
No conocida	35 (13.46)
Afección cervical	
Negativo	202 (77.69)
Positivo	55 (21.15)
No conocida	3 (1.15)
Afección a serosa	
Negativo	238 (91.54)
Positivo	12 (4.62)
No conocida	10 (3.85)
Afección anexial	
Negativo	223 (85.77)
Positivo	18 (6.92)
No conocida	19 (7.31)

Afección pélvica	
Negativo	87 (33.46)
Positivo	31 (11.92)
Linfadenectomía no realizada	142 (54.62)
Afección para-aórtica	
Negativo	91 (35.0)
Positivo	9 (3.46)
Linfadenectomía no realizada	160 (61.54)
Ganglios positivos	31 (25.83)
Afección parametrial	
Negativo	250 (96.15)
Positivo	4 (1.54)
No conocida	6 (2.31)
Permeación linfovascular	81 (31.15)
Etapa	
I	166 (63.85)
II	39 (15.0)
III	55 (21.15)
Linfadenectomía complementaria	120 (46.15)
Radioterapia	179 (68.85)
Quimioterapia	78 (30.00)
Recurrencia	50 (19.23)
Muerte	38 (14.62)

Se realizó un análisis comparativo entre el grupo al que se le realizó linfadenectomía complementaria (n=120) y el grupo en el que no se realizó (n=140), encontrando una diferencia significativa en el grado 1 e invasión miometrial menor al 50%, donde la mayoría de los casos, no se realizó una linfadenectomía complementaria. (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Análisis comparativo entre el grupo de linfadenectomía complementaria y no complementaria</b>			
	Complementaria	No complementaria	p
	120 (46.15)	140 (53.85)	
Edad	54.49 (46.51-59.66)	55.15 (45.01-62.44)	0.532
Menopausia	92 (76.67)	109 (77.86)	0.819
Índice de masa corporal	28.76 (26.33-31.22)	28.89 (25.97-34.22)	0.274
Ganglios por imagen			
Negativo	76 (63.33)	97 (69.29)	0.441
Positivo	33 (27.50)	29 (20.71)	
No evaluados	11 (9.17)	14 (10.0)	
Histología			
Endo G1	14 (11.67)	45 (32.14)	<0.001

Endo G2	68 (56.67)	66 (47.14)	
Endo G3	18 (1.0)	20 (14.29)	
HMP	20 (16.67)	9 (6.43)	
Afección miometrial			
< 50%	31 (25.83)	72 (51.43)	<0.001
≥ 50%	68 (56.67)	54 (38.57)	
No conocida	21 (17.50)	14 (10.0)	
Afección cervical			
Negativo	89 (74.17)	113 (80.71)	0.073
Positivo	31 (25.83)	24 (17.14)	
No conocida	0 (0)	3 (2.14)	
Afección a serosa			
Negativo	109 (90.83)	129 (92.14)	0.644
Positivo	5 (4.17)	7 (7.0)	
No conocida	6 (5.0)	4 (2.86)	
Afección anexial			
Negativo	109 (90.83)	114 (81.43)	<0.001
Positivo	11 (9.17)	7 (5.0)	
No conocida	0 (0)	19 (13.57)	
Ganglios pélvicos +	31 (25.83)	0 (0)	<0.001
Ganglios paraaórticos +	9 (7.50)	0 (0)	<0.001
Ganglios positivos	31 (25.87)	0 (0)	<0.001
Afección parametrial			
Negativo	117 (97.50)	133 (95.0)	0.56
Positivo	1 (0.83)	3 (2.14)	
NA	2 (1.67)	4 (2.86)	
PLV	47 (39.17)	34 (24.29)	0.010
Etapas			
I	62 (51.67)	104 (74.29)	<0.001
II	19 (15.83)	20 (14.29)	
III	39 (32.50)	16 (11.43)	
Radioterapia	<b>95 (79.17)</b>	84 (60)	0.001
Quimioterapia	53 (44.17)	25 (17.86)	<0.001
Recurrencia	23 (19.17)	27 (19.23)	0.981
Local	4 (17.39)	5 (18.52)	0.041
Pelvis	3 (13.04)	2 (7.41)	
Ganglios	4 (17.39)	2 (7.41)	
Distancia	11 (47.83)	7 (25.93)	
2 o más sitios	1 (4.35)	11 (40.74)	
Muerte	16 (13.33)	22 (15.71)	0.588

En donde igual se detectó una diferencia significativa, fue al momento de decidir la adyuvancia, donde el hecho de realizar una linfadenectomía complementaria, impacto en recibir mayor adyuvancia en comparación de cuando no se realizó.

El realizar una cirugía complementaria, se asoció a complicaciones asociadas hasta en un 5%, como lesiones transoperatorias, mayor tiempo quirúrgico y mayor sangrado, entre otras. (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Análisis de resultados postoperatorios</b>			
	Complementaria	No complementaria	p
Clavien Dindo			
No intervención	114 (95.0)	139 (99.29)	0.099
Cirugía	5 (4.17)	1 (0.71)	
UTI	1 (0.83)	0 (0)	
Lesión transoperatoria	10 (8.33)	0 (0)	
Suspensión de cirugía	1 (0.83)	0 (0)	
Tiempo quirúrgico	182.5 (145-240)	NA	
Sangrado	200 (100-400)	NA	
Días de hospitalización	3 (3-4)	NA	
Transfusión	5 (4.17)	NA	
Reintervención	7 (5.83)	NA	
Trombosis profunda	4 (3.33)	NA	

En cuanto a los factores asociados a la realización de una linfadenectomía complementaria, se observó que el ser un grado 2 o 3 endometrioide (RR 3,31; IC del 95%: 1,66 a 6,59; RR 2,89; IC del 95%: 1,21 a 6,94) o pertenecer a una histología de mal pronóstico (RR 7,14; IC del 95%: 2,66 a 19,21), así como la invasión del miometrio mayor al 50% (RR 3,04; IC del 95%: 1,79 a 5,15) y la presencia de invasión linfovascular (RR 2,01; IC del 95%: 1,18 a 3,42), son los factores mayormente asociados a su realización. (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Análisis de factores asociados a la realización de una linfadenectomía complementaria</b>						
	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	0.99	0.97-1.02	0.503	0.97	0.94-1.00	0.071
Menopausia	0.93	0.52-1.67	0.819	0.81	0.36-1.80	0.612
IMC	0.961	0.92-1.01	0.109	0.97	0.92-1.02	0.326
Ganglios por imagen	1.31	0.78-2.19	0.311	1.22	0.79-1.88	0.365

positivos/no conocidos						
Histología						
Endo G1	Referencia					
Endo G2	3.31	1.66-6.59	0.001	2.95	1.33-6.56	0.008
Endo G3	2.89	1.21-6.94	0.017	1.98	0.69-5.70	0.203
HMP	7.14	2.66-19.21	<0.001	9.37	2.94-29.83	<0.001
Miometrio ≥ 50%/No conocido	3.04	1.79-5.15	<0.001	2.75	1.49-5.07	0.001
Afección cervical/No conocida	1.46	0.81-2.62	0.207	0.90	0.45-1.78	0.766
Afección a serosa/No conocida	1.18	0.49-2.84	0.706	0.76	0.26-2.14	0.606
Afección anexial/No conocida	0.44	0.21-0.94	0.034	0.27	0.11-0.66	0.004
Afección parametrio/No conocida	0.49	0.12-1.93	0.305	0.33	0.68-1.66	0.182
PLV	2.01	1.18-3.42	0.010	1.55	0.79-3.05	0.199

En cuanto a los factores asociados a dar adyuvancia con quimioterapia y / o radioterapia, en el análisis univariado, las variables que más influían a la hora de decidir la adyuvancia fueron el grado histológico 2 y 3 (OR 5,74; IC del 95% 2,95 a 11,15. OR 35,1; IC del 95% 7,66 a 160,89), histologías de mal pronóstico (OR 16,9; IC del 95% 4,56 a 62,69), la permeación linfovascular (OR 6,95; IC del 95% 3,03 a 15,95) y el haber realizado una linfadenectomía complementaria (OR 2,97; IC del 95% 1,67 a 5,27). En el análisis multivariado, la variable asociada fue la invasión miometrial mayor al 50% (OR 7,06; IC del 95% 3,01 a 16,57). (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Factores asociados a dar adyuvancia (Quimioterapia o radioterapia o ambos)</b>						
	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	1.03	1.01-1.06	0.011	1.05	1.00-1.09	0.037

Menopausia	1.39	0.75-2.58	0.287	0.46	0.14-1.50	0.203
IMC	0.96	0.91-1.01	0.083	1.00	0.94-1.06	0.959
Ganglios por imagen positivos/no conocido	1.09	0.62-1.93	0.752	0.68	0.29-1.59	0.384
Histología						
Endo G1	Referencia					
Endo G2	5.74	2.95-11.15	<0.001	2.29	0.95-5.51	0.064
Endo G3	35.1	7.66-160.89	<0.001	15.65	2.67-91.67	0.002
HMP	16.9	4.56-62.69	<0.001	10.66	2.00-56.86	0.006
Miometrio ≥ 50%/ No conocido	8.02	4.39-14.65	<0.001	7.06	3.01-16.57	<0.001
Afección cervical positiva/ No conocida	16.89	4.01-71.2	<0.001	19.45	3.94-95.91	<0.001
Afección a serosa positiva/ No conocida	4.69	1.06-20.59	0.041	0.96	.014-6.61	0.974
Afección anexial positiva/ No conocida	1.02	0.47-2.17	0.969	1.13	0.35-3.68	0.831
Afección parametrial positiva/ No conocida	1.75	0.36-8.43	0.487	0.87	0.91-8.31	0.906
Permeación linfovascular	6.95	3.03-15.95	<0.001	4.19	1.42-12.38	0.009
Complementaria	2.97	1.67-5.27	<0.001	0.85	0.35-2.02	0.716
Afección ganglionar	15.19	2.03-113.55	0.008	5.79	0.62-54.15	0.123

Se encontró que el presentar un grado histológico 2 y 3, histologías de mal pronóstico, la presencia de afección al miometrio mayor de 50%, afección cervical, la permeación linfovascular y la afección ganglionar (OR 53,2: IC del 95%: 12,28 a 231,04), son factores asociados a recibir terapia adyuvante con quimioterapia. (Tabla 6).

<b>Tabla 6. Factores asociados a dar quimioterapia</b>						
	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	1.01	0.98-1.03	0.596	1.02	0.97-1.07	0.339
Menopausia	0.87	0.47-1.63	0.675	0.37	0.12-1.17	0.092
IMC	0.95	0.90-1.00	0.053	0.98	0.91-1.06	0.785
Ganglios por imagen positivos/no conocido	1.61	0.93-2.79	0.092	0.66	0.26-1.62	0.370
Histología						
Endo G1	Referencia					
Endo G2	8.58	1.98-37.16	0.004	3.44	0.54-21.92	0.190
Endo G3	48.86	10.30-231.68	<0.001	29.70	3.94-223.45	0.001
HMP	74.81	14.68-381.17	<0.001	89.04	11.30-701.60	<0.001
Miometrio ≥50%/ No conocido	1.88	1.06-3.31	0.030	0.87	0.35-2.16	0.768
Afección cervical positiva/ No conocida	1.93	1.05-3.55	0.034	2.89	1.10-7.61	0.031
Afección a serosa positiva/ No conocida	2.56	1.06-6.17	0.037	1.37	0.38-4.86	0.623
Afección anexial positiva/ No conocida	2.26	1.11-4.59	0.025	2.94	0.96-8.96	0.058
Afección parametrial positiva/ No conocida	0.57	0.12-2.76	0.487	0.17	0.01-1.62	0.125
Permeación linfovascular	5.53	3.10-9.86	<0.001	2.59	1.06-6.32	0.036
Complementaria	3.64	2.07-6.39	<0.001	1.30	0.55-3.08	0.540
Afección ganglionar	53.27	12.28-231.04	<0.001	82.49	14.61-465.48	<0.001

En cuanto a la supervivencia, se realizó una mediana de seguimiento de 67.2 meses (RIC 37,4 a 102,83), en donde no se encontró diferencias significativas en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de enfermedad. (Tabla 7).

	Mediana	A 5 años	IC 95%	p
SG General	No alcanzada	85.69	80.17-89.76	
SG Complementaria	No alcanzada	86.01	77.39-91.52	0.753
SG No complementaria	No alcanzada	85.47	77.50-90.78	
SLE General	No alcanzada	80.83	75.13-85.36	
SLE Complementaria	No alcanzada	80.25	71.24-86.70	0.744
SLE No complementaria	No alcanzada	81.83	73.44-87.15	

Se realizó un análisis de factores asociados a la supervivencia global, en el análisis univariado se encontró que la variable que influía fue el haber recibido quimioterapia adyuvante (HR 3,98; IC del 95% 2,07 a 7,65;  $p < 0.001$ ).

En el análisis multivariado, la variable asociada independiente para la sobrevida global fue el presentar ganglios positivos por imagen (HR 2,79; IC del 95% 1,35 a 5,73;  $p = 0.005$ ). (Tabla 8).

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1.04	1.01-1.07	0.013	1.06	1.02-1.10	0.002
Menopausia	1.36	0.59-3.08	0.468	0.72	0.25-2.03	0.540
IMC	0.98	0.92-1.04	0.504	1.01	0.96-1.08	0.540
Ganglios por imagen positivos/no conocido	2.78	1.47-5.27	0.002	2.79	1.35-5.73	0.005
Histología						
Endo G1	Referencia					
Endo G2	3.01	0.87-10.41	0.081	1.82	0.45-7.31	0.395
Endo G3	8.14	2.23-29.77	0.002	4.47	0.91-21.87	0.064



HMP	7.16	1.84-27.86	0.004	3.65	0.73-18.33	0.115
Miometrio $\geq$ 50%/ No conocido	1.82	0.90-3.67	0.095	1.36	0.58-3.16	0.47
Afección cervical positiva/ No conocida	2.24	1.16-4.33	0.017	2.75	1.26-6.00	0.011
Afección a serosa positiva/ No conocida	2.13	0.83-5.48	0.116	1.35	0.47-3.87	0.567
Afección anexial positiva/ No conocida	2.06	0.94-4.51	0.071	2.56	1.01-6.47	0.046
Afección parametrial positiva/ No conocida	2.42	0.58-10.10	0.224	1.67	0.29-9.60	0.562
Permeación linfovascular	2.63	1.38-5.02	0.003	1.11	0.48-2.56	0.804
Complementaria	0.90	0.47-1.73	0.753	0.40	0.16-1.00	0.051
Afección ganglionar	2.62	1.23-5.55	0.012	1.99	0.67-5.92	0.214
Radioterapia	2.32	0.97-5.55	0.058	0.66	0.20-2.17	0.495
Quimioterapia	3.98	2.07-7.65	<0.001	2.11	0.80-5.55	0.128

En el análisis univariado asociado al periodo libre de enfermedad, se encontraron que las variables que influían fueron la afección cervical (HR 1,98; IC del 95% 1,10 a 3,55; p=0,023), la permeación linfovascular (HR 2,24; IC del 95% 1,28 a 3,93; p=0.005) y recibir quimioterapia adyuvante (HR 1,96; IC del 95% 1,11 a 3,44; p=0.020). En el análisis multivariado, no se encontraron variables asociadas independientes que influyan en el periodo libre de enfermedad. (Tabla 9).

<b>Tabla 9. Factores asociados a periodo libre de enfermedad</b>						
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1.02	0.99-1.04	0.253	1.03	0.99-1.06	0.066
Menopausia	0.91	0.48-1.72	0.774	0.60	0.26-1.36	0.226
IMC	0.98	0.93-1.03	0.410	0.99	0.94-1.05	0.973

Ganglios por imagen positivos/no conocido	1.92	1.09-3.36	0.022	1.78	0.97-3.28	0.062
Histología						
Endo G1	Referencia					
Endo G2	2.17	0.93-5.10	0.074	1.31	0.49-3.48	0.583
Endo G3	2.74	0.99-7.52	0.051	1.46	0.42-5.09	0.547
HMP	2.81	0.98-8.05	0.054	1.30	0.35-4.79	0.690
Miometrio ≥50%/ No conocido	1.93	1.04-3.58	0.037	1.60	0.76-3.36	0.209
Afección cervical positiva/ No conocida	1.98	1.10-3.55	0.023	1.75	0.89-3.44	0.104
Afección a serosa positiva/ No conocida	2.59	1.16-5.79	0.020	1.43	0.58-3.49	0.431
Afección anexial positiva/ No conocida	1.90	0.95-3.83	0.070	1.83	0.83-4.07	0.133
Afección parametrial positiva/ No conocida	2.42	0.75-7.81	0.139	1.88	0.44-7.98	0.389
Permeación linfovascular	2.24	1.28-3.93	0.005	1.42	0.69-2.91	0.337
Complementaria	1.09	0.63-1.93	0.744	0.77	0.38-1.54	0.462
Afección ganglionar	1.97	0.95-4.07	0.066	1.43	0.56-3.67	0.450
Radioterapia	1.77	0.89-3.55	0.016	0.86	0.35-2.12	0.746
Quimioterapia	1.96	1.11-3.44	0.020	1.24	0.56-2.72	0.582

## Discusión

La linfadenectomía complementaria, es definida como la cirugía realizada en un segundo tiempo quirúrgico, posterior a una cirugía donde no se realizó evaluación ganglionar, ya sea porque el diagnóstico de cáncer fue un hallazgo incidental o porque se considero que presentaba factores de bajo riesgo, con el objetivo de establecer si existe o no afección ganglionar, ya que es un factor pronóstico conocido del cáncer de endometrio.

La evaluación ganglionar complementaria, hace posible el diagnóstico de metástasis ganglionar estrechamente relacionada con factores pronósticos como tipo histológico, grado, profundidad de la invasión, tamaño tumoral. Las indicaciones actuales se limitan a los tumores de riesgo alto. Su valor terapéutico aún no ha sido demostrado, sin embargo, si se ve influenciado al momento de determinar si se requiere un tratamiento adyuvante.

Existen dos estudios prospectivos los cuales han investigado el rol de la linfadenectomía en cáncer de endometrio <sup>10,11</sup>. Aunque ninguno de los estudios demostró un efecto terapéutico al realizarla, ambos tienen limitantes, incluyendo que la mayoría de las pacientes, de un 70 a 80%, fueron de bajo grado. De igual forma, cabe resaltar que en estos pacientes no se realizó de manera rutinaria linfadenectomía para aórtica. Por lo que no se pudo evaluar el beneficio real en paciente de alto riesgo. Existe otro estudio que demostró que el realizar linfadenectomía pélvica y para aórtica en pacientes de riesgo intermedio y alto, resulta en el aumento de la supervivencia global y periodo libre de enfermedad <sup>9</sup>. En este estudio, se encontró que el 22.69% fueron grado 1, 51.33% grado 2, 14.61% grado 3 y 11.15% histologías de mal pronóstico. Dentro del análisis realizado para valorar factores de riesgo asociados a la supervivencia global, se encontró que el ser grado 3 (HR 8,14; IC del 95% 2,23 a 29,77; p=0.002) o histología de mal pronóstico (HR 7,16; IC del 95% 1,84 a 27,86; p=0.004), está relacionado. Por lo que, en nuestra cohorte, se demostró que el ser un grado 2 o 3 o una histología de mal pronóstico, se benefician de realizar linfadenectomía complementaria.

Es importante tomar en cuenta que el realizar una linfadenectomía complementaria, involucra mayor tiempo quirúrgico y puede estar asociado a morbilidad tanto a corto como a largo plazo. Dentro de estas complicaciones se encuentra aumento en sangrado intraoperatorio, trombosis, formación de linfocele y linfedema <sup>18,19</sup>. Es por ello, que se debe determinar si la realización de una evaluación ganglionar presenta un beneficio para la paciente que supere los riesgos de

realizarla. En este estudio, no se evaluó la presencia de linfedema, sin embargo, basado en estudios previos, se sabe que aumenta el riesgo hasta de 8 veces más <sup>10</sup>.

Sin embargo, el estatus ganglionar sigue siendo un factor pronóstico importante para la supervivencia global. Por lo que es importante identificar pacientes que se benefician de realizar linfadenectomía complementaria o de dar terapia adyuvante, para lograr resultados favorables en relación con supervivencia en pacientes con cáncer de endometrio. Dentro de los factores asociados a la supervivencia global, en el análisis univariado se encontró que la variable que influía fue el haber recibido quimioterapia adyuvante (HR 3,98; IC del 95% 2,07 a 7,65;  $p < 0.001$ ).

De igual forma, se encontró que las variables que más influían a la hora de decidir la adyuvancia, ya sea con quimioterapia y / o radioterapia, fueron el grado histológico 2 y 3 (HR 5,74; IC del 95% 2,95 a 11,15. HR 35,1; IC del 95% 7,66 a 160,89), histologías de mal pronóstico (HR 16,9; IC del 95% 4,56 a 62,69), la permeación linfovascular (HR 6,95; IC del 95% 3,03 a 15,95) y el haber realizado una linfadenectomía complementaria (HR 2,97; IC del 95% 1,67 a 5,27). En el análisis multivariado, la variable asociada fue la invasión miometrial mayor al 50% (HR 7,06; IC del 95% 3,01 a 16,57).

Dentro de las fortalezas del estudio, es que actualmente existen muy pocos estudios que investigan el papel de la linfadenectomía complementaria y con poco número de paciente, por lo que en el actual estudio el número de pacientes incluidos ( $n=260$ ) y la mediana de seguimiento de 67.2 meses, lo hacen interesante. De igual forma, a diferencia de algunos estudios previos, donde se incluyeron solo pacientes de bajo riesgo, en el presente estudio se incluyeron por igual paciente de bajo y alto riesgo. De igual forma,

Las principales limitaciones del estudio son el hecho de ser retrospectivo y de una única institución. De igual forma, las especificaciones de la primera cirugía no se encontraban y no existía una estandarización del tipo de cirugía, así como el hecho de no contar con la información de donde se realizaba la resección ganglionar inicial para poder correlacionar con sitios de recurrencia.

## Conclusiones

En conclusión, con base a los resultados de este estudio, se determina que las pacientes que podrían beneficiarse de realizar una linfadenectomía complementaria son aquellas con presencia de factores de riesgo como tipo histológico endometriode grado 2 y 3, pacientes con tipos histológicos de mal pronóstico, presencia de invasión linfovascular y afección miometrial mayor al 50%. No se observó un beneficio en la supervivencia global. El principal beneficio se observa en determinar si la paciente requiere quimioterapia y radioterapia adyuvante. Por lo cual, no se recomienda una linfadenectomía sistemática en pacientes sin factores de riesgo, ya que no se encontró un valor pronóstico.

## Referencias

1. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pieros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Cancer Research; c2018.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.: Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: pp. 7-30.
3. Gallardo R D, Toledo L A, Bahena G A, Validation of the QLQ-EN24 instrument for the assessment of health-related quality of life for women with endometrial cancer in México. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Sep;304(3):773-782.
4. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et. al.: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv167-iv168]. *Ann. Oncol.* 2016; 27: pp. 16-41.
5. Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. Cancer control in women. Update 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; **83** (suppl 1): 179–202.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106: pp. 413-425.
7. Macdonald O., Sause W., Lee R., Dodson M., Zempolich K., Gaffney D.: Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium?. *Gynecol Oncol* 2005; 99: pp. 730-735.
8. Cragun J., Havrilesky I , Calingaert B., Synan I., Alvarez Secord A., Soper J., et. al.: Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: pp. 3668-3675.

9. 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: pp. 1165-1172
10. Benedetti Panici P.L., Basile S., Maneschi F., Lissoni A.A., Signorelli M., Scambia G., et. al.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: pp. 1707-1716.
11. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373 :125–36.
12. Creasman W., Much D., Herzog T.: ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid?. *Gynecol Oncol* 2010; 116: pp. 293-294.
13. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A: Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009; 373: pp. 1170.
14. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., et. al.: A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: pp. 384-392.
15. Buda A., Di Martino G., Restaino S., et. al.: The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: an Italian retrospective analysis of two reference centers. *Gynecol. Oncol.* 2017; 147: pp. 528-534.
16. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et. al.: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: pp. 11-18.
17. Abu-Rustum N., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C., et. al.: The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of

uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103: pp. 714-718.

18. Achouri A., Huchon C., Bats A.S., Bensaid C., Nos C., Lécuru F.: Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: pp. 81-86.
19. Corn B., Lanciano M., Greven K., Noumoff J., Schultz D., Hanz G.: Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of the surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: pp. 510-515.
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: pp. 120-126.
21. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC: Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: pp. 97-112.
22. Wortman B.G., Creutzberg C.L., Putter H., et. al.: Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br. J. Cancer* 2018; 119: pp. 1067-1074.