UNIVERSIDAD DEL AZUAY

DEPARTAMENTO DE POSGRADOS

Riesgo de metástasis linfáticas en pacientes con carcinoma de endometrio tratadas en el instituto del cáncer SOLCA Cuenca entre julio de 1994 hasta julio de 2014

TRABAJO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

AUTOR:
Dr. Erick Franz Castillo Amaya

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Cristian Felipe Vásquez Palacios

Cuenca - Ecuador

2015

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico a mi querida esposa Andrea quien ha sabido comprenderme y apoyarme, a mis hijos Eduarda, Renata y Francisco que han tenido que soportar mi ausencia a lo largo de muchos años, ustedes han sido la fuente de inspiración y me han dado las fuerzas para continuar.

A mis padres Rigo y Danny quienes compartían el mismo sueño conmigo y mis hermanos Lorena y Wladir, gracias por siempre estar pendientes y depositar su confianza en mí.

A Berthita y Fernanda, personas muy especiales quienes desinteresadamente me han ayudado incansablemente y siempre creyeron en mí.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiese sido posible sin la presencia y colaboración de muchas personas que han aportado a mi formación, en primera instancia a todos mis maestros, personas de gran sabiduría, quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro, y que de seguro lo continuarán haciendo.

Al Dr. Raúl Alvarado Corral, Director de postgrado y Jefe de nuestro departamento de cirugía oncológica del hospital SOLCA Cuenca, quien nos ha brindado su apertura durante toda la especialidad.

Al Dr. Felipe Vásquez Palacios, maestro y amigo, por la dirección de este trabajo y su apoyo permanente durante todo el posgrado.

Al Dr. Vicente Corral Vega, quien nunca desistió en enseñarnos, gracias por su consejo continuo que nos ayudó siempre.

Al Dr. Marx Bravo, por su perseverancia durante toda nuestra especialidad.

Al Dr. Fray Martínez, por su gran contribución en la elaboración de este trabajo y por ser una guía en el camino.

A todo el personal médico del Instituto del cáncer SOLCA, quienes de una u otra manera han estado presentes con sus consejos desinteresados

Al personal de enfermería del Instituto del cáncer SOLCA Cuenca y en especial al departamento de Cirugía y quirófano quienes me ayudaron desde el primer día que llegue al Instituto.

A mis amigos, Camilo, Miguel, Johanna y Daysi por todo lo que hemos pasado juntos desde el principio, quienes supieron darme la mano en los días grises.

Al departamento de estadística y sistemas por permitirme acceder a las fichas electrónicas y archivos para revisar los datos.

A todas las personas que formaron parte de nuestro Instituto en algún momento.

RESUMEN

Objetivo: Determinación del riesgo de metástasis ganglionares pélvicas e intercavo aórticas en pacientes con cáncer de endometrio de acuerdo a las características patológicas del tumor.

Métodos: En el presente estudio retrospectivo, comprendido desde Julio de 1994 hasta Julio 2014 se incluyó pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrioetapas clínicas I, según los estudios de imágenes, que se sometieron a laparotomía etapificadora de endometrio con disección sistemática de los ganglios pélvicos e intercavo aórticos y se los relacionó con los factores de riesgo para presentar metástasis linfáticas.

Resultados: Durante el periodo de estudio se analizó 220 pacientes con diagnóstico carcinoma endometrial, delas cuales se excluyeron 89 pacientes por histología y etapa avanzada, quedando 104 pacientes, las mismas presentaban una edad media de 58 años sin encontrarse una asociación estadísticamente significativa mostrando un Odds Ratio (OR)=1.03 (p=0.15); la histología no endometrioide presentan riesgo de metástasis linfáticas sin asociación estadística [OR=1.43 (p=0.52)]; por el contrario el tamaño mayor de 2 cm confiere un riesgo singnificativo[OR=4.8 (p=0.045)]; al igual que los tumores de alto grado que confieren más de probabilidades de metástasis linfáticas con significancia estadística [OR=2.9 (p=0.050)];apreciando una asociación no significativa [OR=2.1 (p=0.16)] en los tumores con infiltración del miometrio mayor del 50%.

Conclusiones: Los resultados mostraron que el tamaño mayor de 2 cm y el alto grado tumoral presentan riesgo de metástasis linfáticas con significancia estadística, no así la edad, histología no endometrioide, y la profundidad de infiltración del miometrio mayor del 50%.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Endometrio, Riesgo, Metástasis Linfáticas, Factores Pronósticos

ABSTRACT

Objective: To determine the risk of pelvic node metastases and intercavo aortic in patients with endometrial cancer according to pathological tumor characteristics.

Methods: This retrospective study, from July 1994 to July 2014, included patients diagnosed, according to their imaging studies, with endometrial carcinoma clinical stages I, and who were subjected to endometrial laparotomy with systematic dissection of the pelvic lymph and intercavo aortic. This information was associated with risk factors for lymph node metastasis.

Results: During the study period, we analyzed 220 patients diagnosed with endometrial carcinoma, of which 89 patients were excluded due to their histology and advanced stage, remaining 104 patients. These patients had a mean age of 58; without finding a statistically significant association, showing Odds Ratio (OR) = 1.03 (p = 0.15). N*on*-endometrioid histology shows risk of lymphatic metastases without statistical association [OR = 1.43 (p = 0.52)]; on the contrary, the size larger than 2 cm expresses a significant risk [OR = 4.8 (p = 0.045)]; as is the high-grade tumors which express more possibilities of statistically significant lymphatic metastases [OR = 2.9 (p = 0.050)]; appreciating no-significant association [OR = 2.1 (p = 0.16)] in tumors with myometrium infiltration greater than 50%.

Conclusions: The results showed that the size larger than 2 cm and high tumor grade present risk of lymphatic metastases with statistical significance, but not age, non-endometrioid histology, and depth of myometrial infiltration greater than 50%.

KEYWORDS: Endometrial Cancer, Risk, Lymph Node Metastasis, Prognostic Factors.

UNIVERSIDAD DEL AZUAY
Dpto. Idiomas

Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 8

2. CÁNCER DE ENDOMETRIO 10
   2.1. EPIDEMIOLOGÍA 10
   2.2. HISTOLOGÍA 10
   2.3. FACTORES DE RIESGO 11
   2.4. ALTERACIONES GENÉTICAS 12
   2.5. SINTOMATOLOGÍA 12
   2.6. PATRONES DE DISEMINACIÓN 12
   2.7. DIAGNÓSTICO 13
      2.7.1. DIAGNÓSTICO IMÁGENOLÓGICO 13
         2.7.1.1. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL 13
         2.7.1.2. TAC Y PET 13
         2.7.1.3. RESOMANCIA MAGNÉTICA 14
         2.7.1.4. MARCDORES TUMORALES 14
         2.7.1.5. CA-125 14
      2.7.2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO 14
         2.7.2.1. BIOPSIA ENDOMETRIAL 15
   2.8. ESTADIFICACIÓN 15
   2.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 16
   2.10. FACTORES PRONÓSTICOS 18
      2.10.1. ESTADIO Y AFECTACIÓN GANGLIONAR 18
      2.10.2. GRADO HISTOLÓGICO E INVASION MIOMETRIAL 18
      2.10.3. TIPO HISTOLÓGICO 19
      2.10.4. TAMAÑO TUMORAL 19

3. OBJETIVOS 20
   3.1. OBJETIVO GENERAL 20
   3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 20

4. JUSTIFICACIÓN 20

5. MATERIALES Y MÉTODOS 20
   5.1. DISEÑO METODOLÓGICO 20
      5.1.1. ÁREA DE ESTUDIO 21
      5.1.2. UNIVERSO Y MUESTRA 21
         5.1.2.1. UNIVERSO 21
         5.1.2.2. MUESTRA 21
      5.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 21
   5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 21
      VARIABLES 22

5.3. TIPO DE ESTUDIO 22

5.4. TÉECNICAS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN 22
5.5. PLAN Y PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS 22

6. RESULTADOS 23
7. DICUSIÓN 29
8. CONCLUSIONES 33
9. RECOMENDACIONES 34
10. BIBLIOGRAFÍA 35

Autor: Dr. Erick Franz Castillo Amaya

Trabajo de Graduación

Director: Dr. Cristian Felipe Vásquez Palacios

Marzo - 2015

RIESGO DE METÁSTASIS LINFÁTICAS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN EL INSTITUTO DE CÁNCER SOLCA CUENCA ENTRE JULIO DE 1994 HASTA JULIO DE 2014

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio, es el cáncer ginecológico más común en los Estados Unidos con 43.470 casos diagnosticados anualmente. (Jemal 2010)
En el Ecuador se encuentra una incidencia de 3.4/100.000 (Globocan 2012), y a nivel local se describe una tasa de incidencia de 1.18/1000.000. (Campoverde 2007).
A nivel mundial la mortalidad se encuentra en 4.3/100.000 y a nivel nacional en 1X1000.000. (Globocan 2012) y en el cantón Cuenca se encuentra una tasa de 0.7x1000.000 (Campoverde 2007).
El manejo es un tema que causa debate, como el identificar aspectos que proporcionen información pronóstica y terapéutica teniendo en cuenta la potencial morbilidad y mortalidad, esto ha motivado estudios para estimar la relación entre las características clínicas y patológicas en este padecimiento.

La posibilidad de compromiso ganglionar se sitúa alrededor del 5 - 18 % en pacientes con enfermedad confinada al órgano, siendo la recomendación inclusión de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica como tratamiento quirúrgico para poder realizar un adecuado estadiaje, con lo cual se logra mejoría en la supervivencia. (Bendetti2008)

Mariani et al, encontraron tres características de bajo riesgo como tamaño de tumor de ≤ 2 cm, grado 1 o 2, y la profundidad de la invasión ≤ 50%. Demostrando un riesgo del 5% para la metástasis ganglionar y 97% de supervivencia específica en este grupo de bajo riesgo. (Mariani 2000)

Kang y col, indican que la identificación prequirúrgica mediante resonancia magnética de ciertas características como ausencia de ganglios pélvicos, enfermedad extrauterina, y determinación del Ca-125 en niveles inferiores a 35 mUI asociados con la profundidad de invasión del miometrio menor del 50%, la posibilidad de metástasis ganglionares se encuentra alrededor del 3.2%, lo que crea una posibilidad de predicción de afectación ganglionar, con lo cual se beneficiarían de observación evitando linfadenectomía pélvica e intercavo aortica con su respectiva morbilidad. (kang2012).

Sin embargo, la evidencia actual indica que el tratamiento de los ganglios linfáticos pélvicos no confiere un beneficio terapéutico directo (Bendetti2008).

La extracción quirúrgica de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos tiene secuelas graves a corto y a largo plazo y la mayoría de las mujeres no tienen ganglios linfáticos positivos. Por lo tanto, es importante establecer el valor clínico de un tratamiento con morbilidad conocida.

2. CÁNCER DE ENDOMETRIO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de endometrio, es el cáncer ginecológico más común en los Estados Unidos con 43.470 casos diagnosticados anualmente (Jemal et al 2010), con una incidencia de 24,1/100.000 (SurvillianceEpidemiology&EndResults SEER). En el Ecuador se encuentra una incidencia de 3.4/100.000 (Globocan, 2012), y a nivel local se describe una tasa de 1.18/1000.000. (Campoverde 2007).

A nivel mundial la tasa de mortalidad se encuentra en 4.3/100.000 y a nivel nacional en 1/1000.000 (Globocan, 2012), observándose una disminución en la mortalidad en el cantón Cuenca según el quinto informe de registro de tumores donde se encuentra una tasa de 0.7x1000.000. (Campoverde 2007).

Esta patología se presenta con mayor incidencia al final de la edad reproductiva y en la postmenopausia, mostrando un pico a los 61 años. (Guías Diagnósticas 2013).

El 90% de los tumores se originan en el epitelio de la mucosa endometrial, dentro de este grupo, el 80% son adenocarcinomas endometrioides, y el restante 10% de los tumores se consideran de histología mixta, que incluyen el carcinoma seroso papilar y el carcinoma de células claras. (DeVita 2008)

2.2 HISTOLOGÍA

Los dos grandes grupos histopatológicos descritos son los adenocarcinomas endometrioides y los no endometrioides.

El adenocarcinoma endometrioide o tipo I, representa el 80% de los casos de carcinomas endometriales. (García 2007, Kantarjian et al 2014). Son tumores bien diferenciados con buen pronóstico, que se relacionan con la estimulación estrogénica e hiperplasia endometrial; y generalmente se presentan en mujeres premenopáusica. Tiene relación directa con factores de riesgo como la obesidad, hiperlipidemia e hiperestrogenismo como sangrado uterino anovulatorio, infertilidad, aparición tardía de la menopausia, e hiperplasia del estroma endometrial. (DeVita 2008, Sherman 2008).

Existen variantes con diferenciación escamosa que representan del 20 al 50% de los adenocarcinomas endometrioides, la variedad vellosoglandular es un tumor de bajo grado con un pronóstico bueno y es el segundo en frecuencia. La variedad secretora de los adenocarcinomas endometrioides está constituida por glándulas similares al endometrio

secretor, estos muestran una buena diferenciación, presentando buen pronóstico. El adenocarcinoma mucinoso generalmente es de grado I y se presentan a menudo en mujeres tratadas con tamoxifeno.

Los carcinomas no endometriodes o tipo II, representan el 20% de los tumores endometriales, incluyen las variantes serosos papilares y a los carcinomas de células claras. Se caracterizan por ser poco diferenciado y agresivos, presentándose a edades más avanzadas, en la posmenopausia y en mujeres multíparas, sin tener relación con la obesidad, diabetes, hipertensión ni con la estimulación estrogénica. (DeVita 2008)

El adenocarcinoma seroso papilar se presenta entre el 5 a 10% de todos los carcinomas endometriales, se caracteriza por su comportamiento agresivo, con una tendencia a la invasión miometrial, invasión del espacio linfático y diseminación extrauterina temprana, teniendo predilección por las mujeres posmenopáusicas. Al ser considerado un carcinoma de alto grado no se utilizan los criterios de gradación y pronóstico de los carcinomas endometriodes. (DeVita 2008)

El carcinoma de células clarasse presenta alrededor del 6% de todos los carcinomas endometriales, con predilección por las mujeres posmenopáusicas. (Haider 2015). A menudo se detecta en una etapa avanzada, por lo que en general tiene mal pronóstico.

2.3 FACTORES DE RIESGO

El cáncer de endometrio tiene factores de riesgos demográficos, hormonales, biológicos y metabólicos.

Dentro de los factores demográficos encontramos la edad mayor a 45 años presenta un OR=4 a 8, raza blanca OR= 2, nivel socioeconómico alto OR= 1.3, historia familiar de cáncer endometrial OR= 2.

Los factores de riesgo hormonales/reproductivos son la estimulación estrogénica crónica con remplazo hormonal OR= 2 a 12, obesidad OR= 10, menarquia temprana con menopausia tardía OR= 8, nuliparidad y anovulación OR= 3.

Los factores biológicos como la hiperplasia endometrial presenta un OR= 2 a 15, la diabetes mellitus un OR= 3, la hipertensión OR= 1.5 y la radioterapia pélvica previa OR= 8, además el tamoxifeno OR= 3 a 7. (Guías Diagnósticas 2013)

La estimulación estrogénica tiene importancia en la carcinogénesis, debido a los efectos mitógenos de los estrógenos, aumentando la proliferación y la frecuencia de mutaciones espontáneas.

2.4 ALTERACIONES GENÉTICAS

La carcinogénesis es un proceso durante el cual se interrumpe la actividad de las vías de señalización responsables de la regulación del ciclo celular que conduce a la inhibición de la apoptosis y proliferación celular.Las alteraciones características en los tipos no endometrioides tienen que ver con la regulación de ciclo celular (p53, p16, ciclinas), C-erbB2, que se relacionan con tumores de alto grado y metástasis ganglionares.(Wang 2015)

Se han identificado a más de la alteración del p53, inestabilidad de microsatélites, y mutación en 13 genes adicionales como el BRAF, CDKNA2, CTNNB1, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FOXL2, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN y receptores estrogénicos y progestágenos . (Stelloo 2015)En el carcinoma endometrioide existen pérdida del PTEN (90%), y alteraciones de KRAS (30%).

2.5 SINTOMATOLOGÍA

El cáncer de endometrio tiene predilección por las mujeres perimenopáusicas con una edad de presentación alrededor de 60 años y una incidencia mucho menor en pacientes menores de 40 años donde se encuentra alrededor del 5% de los casos. Al ser la mucosa uterina el asiento de esta neoplasia, el crecimiento inicial consiste en una formación polipoide con áreas de necrosis superficial, lo que explicaría la hemorragia posmenopáusica que caracteriza la sintomatología en el 90% de las pacientes. (DeVita 2008)

Varias patologías benignas pueden producir sangrado postmenopáusico o inter menstrual. El 10% de las mujeres que se presentan con sangrado posmenopáusico tienen cáncer endometrial. (Vergote 2010) Aunque el 95% de las mujeres son sintomáticas existe un 5% de pacientes que se presentan asintomáticas al momento del diagnóstico. (DeVita 2008)

2.6 PATRONES DE DISEMINACIÓN

El útero contiene una red linfática compleja; la parte superior delórgano uterino drena a través del infundíbulo pélvico, paralelo a los vasos ováricos que desembocan en los ganglios para-aórticos; los linfáticos de las porciones media e inferior se extienden a través de los ligamentos anchos a los ganglios pélvicos, presentando pequeños canales que a través de los ligamentos redondos se extienden hacia los ganglios inguinales superficiales. Como resultado de esta amplia red, las metástasis ganglionares pueden ocurrir en cualquier nivel y en cualquier combinación. (DeVita 2008)

La extensión a la serosa predispone la invasión directa de los tejidos adyacentes, como vejiga, colon, o anexos. Fragmentos de tumor también pueden tener acceso transtubárico retrógrado a la cavidad peritoneal.

La diseminación hematógena se observa con poca frecuencia, y cuando se presenta va a órganos a distancia como pulmón, hígado, huesos y cerebro. (DeVita 2008)

2.7 DIAGNÓSTICO.

2.7.1 DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Los estudios de imágenes tienen como objetivo estadificar y determinar los grupos de alto riesgo de afectación linfática identificando la invasión del miometrio, extensión extrauterina y presencia de ganglios; estableciendo un grupo de pacientes en las cuales se modificaría la técnica quirúrgica sin necesidad de linfadenectomía por el bajo riesgo de afectación ganglionar (4-8%). (*Kang*2012)

2.7.1.1 ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

La ecografía transvaginal (ETV) es el primer paso diagnóstico en mujeres con sangrado postmenopáusico (ACOG 2009) debido a su alta capacidad en detectar engrosamientos del endometrio; el grosor del endometrio se sitúa entre 4 y 6 mm, valor sobre el cual se debe investigar en pacientes postmenopáusicas. (García 2007)

La posibilidad de malignidad se incrementa conforme aumenta el espesor endometrial sobre 20mm. (Karlsson 1995).

La capacidad de la ecografía para identificar infiltración del miometrio superior al 50% presentó una sensibilidad del 72%; una especificidad del 86,6%; un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 65%; lo que hace de esta técnica un apoyo significativo en la estadificación prequirúrgica. (Matallin 2002)

2.7.1.2 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET-CT)

La tomografía abdominal y pélvica al ser un pobre predictor de invasión del miometrio y afectación cervical, no tiene indicación. Aunque aumenta la sensibilidad para detectar ganglios pélvicos o retroperitoneales (Amant 2005)

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) no suele usarse debido a una sensibilidad moderada para la detección de metástasis ganglionares (60 al 69%) (Park 2008)

2.7.1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)

La RMN es la técnica de elección en la evaluación inicial, siendo superior a la ecografía y la TAC, con una sensibilidad para la identificación de invasión miometrial del 80 – 100% y una especificidad del 70 – 100% (Kinkel 1999). Además la sensibilidad para detectar infiltración del cérvix es alrededor del 56-100% y la especificidad del 93-100%.

El tamaño del tumor también puede predecir la invasión del estroma, la afectación de los ganglios pélvicos y para-aórticos; el diámetro del tumor mayor de 2 cm predijo la invasión profunda del miometrio [Odds Ratio= 6.7 (P <0,001)]. (Ytre-Hauge 2015)

La predicción de la afectación ganglionar se basa en la identificación prequirúrgica de factores de bajo riesgo mediante RMN, como la profundidad de invasión del miometrio menor del 50%, ausencia de ganglios, ausencia de enfermedad extrauterina, asociada con niveles de Ca-125 bajos, en cuyo caso la posibilidad de metástasis ganglionares se sitúa alrededor del 3.2%. (*Kang*2012)

2.7.2 MARCADORES TUMORALES

2.7.2.1 CA-125

El marcador tumoral Ca-125 presenta poca especificidad, lo cual lo hace poco útil en el cribado de esta patología. Este marcador puede falsamente elevarse en situaciones malignas como el cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, mesotelioma, linfoma así como en patologías benignas, procesos inflamatorios pélvicos, y debido causas fisiológicas.

El NCCN-2015 recomiendan determinar el Ca-125 solo en caso de enfermedad extrauterina para monitorización de la respuesta al tratamiento (NCCN/2015), sin ser de utilidad tanto para screening como para diagnóstico debido a que la sensibilidad en estadios I y II se encuentran entre 15 a 20% y en estadios III y IV alrededor de 60-80% (García 2007).

Los valores elevados se relacionan con estadios avanzados, alto grado, invasión miometrial mayor del 50%; así como con la afectación de ganglios linfáticos, pélvicos y para-aórticos (Powell 2005)

2.7.3 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El estudio histopatológico es el estándar de oro para el diagnóstico.

2.7.3.1 BIOPSIA ENDOMETRIAL

El estudio histológico obtenido mediante legrado, citología endometrial o biopsia dirigida por histeroscopía es quien nos dará la pauta del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de afectación ganglionar.

El legrado uterino es un procedimiento poco preciso, debido a que no se logra realizar un adecuado curetaje de toda la cavidad en el 60% de los casos. La citología endometrial presenta desventajas debido a la descamación endometrial escasa, presenta una sensibilidad para el diagnóstico alrededor de 89-100%, y especificidad entre 89%-100%, constituyendo un buen método para la detección del adenocarcinoma asintomático. La biopsia endometrial, representa el primer procedimiento en el estudio de la metrorragia. La sensibilidad para detectar cáncer endometrial varía entre el 67%-96% y presenta una tasa de 10% de falsos negativos (NCCN, 2015). La histeroscopía, es el procedimiento de elección, debido a que permite una excelente visualización de la cavidad uterina, evaluando el endocérvix y estableciendo estadiaje y permite toma de biopsias dirigida y polipectomías. (Bakour 2006)

2.8 ESTADIFICACIÓN

Desde 1971 la FIGO recomendó el sistema de estadificación para el carcinoma endometrial; el cual se basa en un examen clínico y ginecológico, con legrado, histeroscopía, cistoscopia, rectoscopia y exámenes radiológicos de extensión. Posteriormente se demostró una estadificación en el 15 a 20% cuando estas pacientes se sometían a valoración quirúrgica.

En el 2009 se establecen nuevas modificaciones, en las cuales se divide los estadios I en dos grupos de acuerdo a la profundidad de invasión del miometrio: IA afectación de menos del 50% del miometrio y IB con afectación de más del 50% miometrial. El estadio II se unificaría en un solo grupo y la citología positiva por sí sola no sería suficiente para considerar un carcinoma de endometrio dentro del estadio IIIA, ya que se ha demostrado que no se trata de un factor pronóstico independiente. (Petru 2009); desde entonces se mantienen vigentes hasta ahora. (Tabla N°1) (NCCN 2015)

Tabla N° 1. Estadiaje del cáncer de endometrio

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer

Primary Tumor (T)

TNM Categories	FIGO* Stages	Surgical-Pathologic Findings
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis**		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Tumor confined to the corpus uteri
T1a	IA	Tumor limited to endometrium or invades less than one-half of the myometrium
T1b	IB	Tumor invades one-half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus#
T3a	IIIA	Tumor involves serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)##
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement##
	IIIC	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes##
	IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases
T4	IVA	Tumor invades bladder mucosa and/or bowel (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

*Either G1, G2, or G3
**Note: FIGO no longer includes Stage 0 (Tis).
#Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer as Stage II.
##Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Regional Lymph Nodes (N)

TNM Categories	FIGO Stages	Surgical-Pathologic Findings
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIC1	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes (positive pelvic nodes)
N2	IIIC2	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Distant Metastasis (M)

TNM Categories	FIGO Stages	Surgical-Pathologic Findings
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intra-peritoneal disease, or lung, liver, or bone. It excludes metastasis to para-aortic lymph nodes, vagina, pelvic serosa, or adnexa)

Fuente: Guías NCCN/2015

2.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El protocolo quirúrgico incluye, histerectomía total con salpingooforectomía bilateral, citología peritoneal y linfadenectomía ganglionar pélvica e intercavo aórtica y paraaórtica, además omentectomíainframesocólica. (Vergote, Devi 2010) (NCCN 2015).

Desde 1988, la AJCC ha considerado la linfadenectomía parte del protocolo quirúrgico independientemente del estadío clínico o del grado tumoral, debido a que uno de los factores pronósticos más importantes es la presencia o ausencia de enfermedad extrauterina, sobre todo a nivel ganglionar; es así que se propone realizar disección independiente de la histología, tamaño, grado y profundidad de invasión del miometrio; otros proponen realizar disección del ganglio centinela como predictor de afección ganglionar (Vidal et al 2013),la misma que no se encuentra validada por sus altas tasas de falsos negativos, manteniéndose como categoría 3 (NCCN 2015); y un tercer grupo propone determinar grupos de riesgo en los que se pretende predecir las pacientes que se beneficiarán de un estudio minucioso del estado ganglionar. Es así que Mariani et al, identifica factores de alto riesgo de afectación ganglionar como la histología seroso-papilar o de células-claras, tumores pobremente diferenciados, invasión miometrial mas allá del 50% y tumores mayores de 2 centímetros o que comprometan completamente la cavidad uterina además de la presencia de ganglios aumentados de tamaño al momento del diagnóstico. (Mariani 2000)

Existen varios investigaciones que respaldan estos resultados como el estudio ASTEC (A Study in theTreatment of Endometrial Cancer), que evaluó 1.408 mujeres con carcinoma endometrial en etapa patológica I , randomizadas para histerectomía con salpingooforectomía bilateral (704 pacientes) o histerectomía con salpingooforectomía bilateral más linfadenectomía (704 pacientes); luego de 37 meses de seguimiento no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos (cirugía estándar: 87%, cirugía estándar con linfadenectomía: 85%), ni en la supervivencia libre de enfermedad (grupo sin linfadenectomía: 89%, grupo con linfadenectomía: 86%). En el análisis de subgrupos de pacientes con bajo riesgo y alto riesgo de recidiva tampoco se encontró diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, demostrando que no existe beneficio en cuanto a la supervivencia con la práctica de linfadenectomía en pacientes con estadios iniciales de carcinoma de endometrio. (Kitchener 2000).

En otro estudio Benedetti et al, incluyeron 514 pacientes con carcinoma endometrial confinado al órgano que fueron randomizadas para histerectomía total con anexectomía bilateral con o sin linfadenectomía pélvica; tras un seguimiento de 48 meses no existieron diferencias significativas en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad entre los dos grupos. (Benedetti 2008)

Por su parte Chang et al, compararon los resultados de 12.333 mujeres con carcinoma endometrioide temprano sometidas a estadificación quirúrgica con linfadenectomía con los resultados de 27.063 mujeres en las que no se realizó linfadenectomía; concluyendo que en las pacientes con estadio I y grado 1 o 2 la linfadenectomía no se asociaba a beneficio en la supervivencia. (Chan 2007)

Chan et al, determinó que la linfadenectomía extendida mejora la supervivencia en mujeres con carcinoma de endometrio de riesgo intermedio y riesgo alto. (Chan 2006)

Las guías NCCN aconsejan que se realice una estadificación quirúrgica completa para seleccionar el tratamiento postquirúrgico óptimo, sin embargo existen varios trabajos que abogan por omitir la linfadenectomía paraaórtica debido a la baja presencia de metástasis, las misma que se encuentra alrededor de 2.5% en el estadio IA, 8.5% en estadio IB, y 15.7% en estadio II (Frederick 2009)

La linfadenectomía paraaórtica en estadios iniciales es discutida, teniendo en cuenta que solo el 5% de las pacientes tiene afectación de los ganglios paraaórticos en ausencia de nódulos pélvicos (Yaegashi 2007), siendo limitado el beneficio diagnóstico de la linfadenectomía. En mujeres con enfermedad agresiva parece que proporciona beneficio terapéutico. En una larga serie de 1453 pacientes con carcinoma endometrial tipo endometrioide se produjeron 10

recurrencias paraaórticas de las cuales 1 fue en un tumor de grado 2 y 9 en tumores de grado 3, no presentándose en tumores de grado 1. (Abu-Rustum 2006).

La linfadenectomía también está asociada con morbilidad como linfedema en el 3% de las pacientes a las que se les extirparon diez o más ganglios (Abu-Rustum 2006), mayor incidencia de trombosis venosa profunda y linfocele retroperitoneal.

2.10 FACTORES PRONÓSTICOS.

Los factores pronósticos más importantes en el carcinoma de endometrio son:

2.10.1 ESTADIO Y AFECTACIÓN GANGLIONAR.

El estadio de la enfermedad es la variable pronostica más significativa en la supervivencia del cáncer de endometrio. Se puede observar como a mayor estadío, menor supervivencia global, incluso entre los subestadíos: el estadío I-A tienen una supervivencia del 90.8 % frente al 85.4 % del estadío I-C.

Un factor importante es la afectación ganglionar. Según los estudios de la GOG (Creasman 2006) las metástasis ganglionares, en el estadio I, son relativamente frecuentes siendo del 10% en los ganglios pélvicos y del 7% para los para aórticos. La tasa más alta de afectación ganglionar, entre el 14 y el 34%, se encuentran entre los cánceres con grado de diferenciación 2 y 3 con invasión del tercio externo del miometrio.

2.10.2 GRADO HISTOLÓGICO E INVASIÓN MIOMETRIAL.

Estos dos factores tienen una importante relación con el pronóstico. El grado histológico creciente del tumor y la penetración miometrial se vinculan con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Creasman analizó la invasión miometrial independiente del grado y en relación con el mismo en la probabilidad de encontrar metástasis ganglionares. Sin considerar el grado tumoral, cuando existía invasión miometrial menor del 50%, el porcentaje de afectación de los ganglios pélvicos era del 1.81%, paraaórticos del 0.17% y de ambos del 0.60%; mientras que invasiones superiores al cincuenta por cientode los ganglios pélvicos encontramos: afectación del 18.41% de los pélvicos, 1.56 % de los paraaórticos y 6.14% de ambos. (Creasman 2006)

Cuando se analizó el grado tumoral y la invasión miometrial conjuntamente, las metástasis ganglionares se incrementaron. En pacientes con grado 1 y sin afectación miometrial existen una probabilidad del 1.43% de metástasis pélvicas y sólo un 0.63% de metástasis paraaórticas, mientras que en pacientes con grado 3 e invasión profunda tienen una probabilidad de 37% y 13% respectivamente.

2.10.3 TIPO HISTOLÓGICO.

La histología se comporta como un factor pronóstico significativo en la supervivencia, las variantes endometrioides presentan una supervivencia global de 92%, mientras que en los subtipos no endometrioides del 33% (Wilson 1990). En otro estudio Creasman encontró que los tumores endometrioides tienen una supervivencia a cinco años del 83% comparado con el 62% de los carcinomas de células claras y el 53% de los seroso-papilares. (Creasman 2006)
Los carcinomas seroso-papilares tienen mal pronóstico aun en ausencia de invasión miometrial profunda o metástasis ganglionares, ya que no se correlaciona el grado o la invasión miometrial con la afectación extrauterina del carcinoma.

Golf encontró que los carcinomas seroso-papilares no tenían correlación entre la invasión y la extensión extrauterina peritoneal; en pacientes sin invasión miometrial el 43% presentaba enfermedad fuera del útero, el 37% de las pacientes con invasión inferior al cincuenta por ciento; y el 35% de las pacientes con invasión superior al cincuenta por ciento. (Goff 1994)

2.10.4 TAMAÑO TUMORAL.

El tamaño tumoral es un factor determinante en la aparición de metástasis linfáticas, encontrando que los tumores de 2 cm o menos presentaban una probabilidad de afectación ganglionar del 4% con supervivencia a 5 años del 98%, mientras que para los mayores a 2 cm presentaban afectación ganglionar del 15% con supervivencia del 84% a 5 años y si comprometen toda la superficie endometrial se dan metástasis en el 35% de los casos con supervivencia 64% a 5 años (p=0.0005). (Schink 1991)

En otro estudio Shah informó que según aumenta el tamaño tumoral, también aumentaba el riesgo de metástasis linfáticas, aún en tumores menores de 2 cm los cuales presentaban un riesgo de 7%, mientras que tumores mayores de 2 cm tenían un riesgo de 24%. (Shah 2005)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el riesgo de metástasis ganglionares en mujeres con cáncer de endometrio de acuerdo a las características histopatológicas del tumor.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la frecuencia de metástasis ganglionares en cáncer de endometrio en nuestro medio.
- Analizar la presencia de metástasis ganglionares en relación a la profundidad de invasión del miometrio, tamaño tumoral y grado histológico en pacientes con cáncer de endometrio con ganglios clínicamente negativos.
- Determinar la edad más frecuente y su relación con metástasis ganglionares

4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la probabilidad de metástasis ganglionares que clínicamente y por imágenes no son evidentes al momento del diagnóstico, depende principalmente de la profundidad de invasión del miometrio y pueden encontrarse entre el 5% y 18% lo que justifica la necesidad de determinar las pacientes que se beneficiarán de una linfadenectomía inicial. Además a nivel nacional no existe información en la literatura médica con relación a la frecuencia de metástasis ganglionares en paciente con cáncer de endometrio.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO METODOLÓGICO

Se analizaron los casos de cáncer de endometrio diagnosticados en las pacientes tratadas en el Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca de julio de 1994 a julio de 2014, tratados con cirugía etapificadora de endometrio en la cual se incluye la linfadenectomía pélvica e intercavo aortica. Se identificaron los casos con metástasis linfáticas en los ganglios pélvicos e intercavo aórticos y se relacionó con la histología, el tamaño, el grado y la profundidad de invasión del miometrio.

5.1.1 AREA DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca.

5.1.2 UNIVERSO Y MUESTRA

5.1.2.1 Universo: Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tratadas quirúrgicamente en el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, desde julio de 1994 a julio de 2014.

5.1.2.2 Muestra: Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tratadas quirúrgicamente con linfadenectomía pélvica e intercavo-aortica en el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, desde julio de 1994 a julio de 2014.

5.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

5.1.3.1 Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de endometrio tratadas con cirugía

5.1.3.2 Quienes se sometieron a protocolo quirúrgico de carcinoma de endometrio con linfadenectomía con o sin tratamiento adyuvante.

5.1.3.3 Casos en los cuales se determinó la profundidad de invasión del miometrio, tamaño y grado tumoral.

5.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

5.1.4.1 Pacientes tratadas con otras modalidades terapéuticas no quirúrgicas

5.1.4.2 Portadoras de segundos primarios

5.1.4.3 Tratadas previamente con radioterapia pélvica y retroperitoneal

5.2 VARIABLES

Las variables que se analizaron fueron: Edad, tipo histológico, tamaño tumoral, porcentaje de infiltración del miometrio, grado tumoral y presencia de ganglios en la disección de la linfa pélvica e intercavo aortica.

5.3 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional de cohortes retrospectivo.

5.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Los datos se obtuvieron de la base de datos informática y del departamento de estadística del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, aportando los datos de las pacientes con cáncer de endometrio en quienes se realizó cirugía etapificadora.

5.5 PLAN Y PROCESAMIENTO DE ANALISIS

Se analizaron los resultados de la presencia de metástasis ganglionares de acuerdo a la edad, tipo histológico, tamaño tumoral, grado tumoral y profundidad de infiltración del miometrio.

Los datos se procesaron en el sistema informático Stata.

6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizó 220 pacientes con diagnóstico inicial de tumor maligno del endometrio, de las cuales 27 tenían diagnóstico de sarcoma uterino, 89 pacientes fueron excluidas por presentar etapa avanzada al momento del diagnóstico, por haber sido tratadas con cirugía incompleta o presentar segundo primario al momento del diagnóstico.

Para el análisis final contamos con 104 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que resumimos sus características generales en la tabla N°2.

Tabla N°2. Características generales de las pacientes

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
TOTAL DE PACIENTES	104	100%
EDAD		
30 – 39	8	8%
40 – 49	14	13%
50 – 59	39	37%
60 – 69	24	23%
70 y más	19	18%
ETAPA PATOLÓGICA		
IA	20	19%
IB	55	53%
II	4	4%
IIIA	5	5%
IIIB	1	1%
IIIC1	9	9%
IIIC2	6	7%
IV	3	3%
TIPO HISTÓLOGICO		
ENDOMETRIOIDE	72	69%
SEROSO PAPILAR	30	29%
CÉULAS CLARAS	2	2%
TAMAÑO		
MAYOR DE 2 CM	66	63.5%
MENOR DE 2 CM	38	36.5%
GRADO DE INFITLRACIÓN TUMORAL		
G1	14	13%
G2	48	46%
G3	42	40%
INFILTRACIÓN DEL MIOMETRIO		
MENOR DEL 50%	56	54%
MAYOR DEL 50%	48	46%
GANGLIOS POSITIVOS		
PELVICOS	9	9%
PELVICO E INTERCAVO AORTICOS	6	5%
INTERCAVO AORTICOS	1	1%

Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca
Elaborado: El autor

La edad media de las pacientes del presente estudio fue de 58 años (rango de 35 a 83 años). En la tabla N°2 se expone la distribución por grupos etarios.

El protocolo diagnóstico se realizó con exámenes de imágenes, marcadores tumorales y biopsia de endometrio mediante legrado o biopsia guiada por histeroscopía. El examen de imagen de elección fue la ecografía la cual se realizó en el 96% de las pacientes aportando información con relación al tamaño, actividad extrauterina y ganglios; la tomografía se utilizó en el 4% de los casos, no siendo concluyente en cuanto a tamaño y porcentaje de infiltración. Todos los pacientes según el estudio de imagen prequirúrgico se clasificaron como etapa clínica I.

En 104 pacientes se realizó el protocolo quirúrgico por laparotomía media con lavado peritoneal, histerectomía Piver I, doble anexectomía, omentectomíainfracólica, citología de cúpulas diafragmáticas y biopsia de correderas parietocólicas, además de linfadenectomía pélvica e intercavoaortica.

La distribución de acuerdo a la etapa patológica y a los estadios de la FIGO la exponemos en la tabla N°1, siendo el grupo más frecuente el estadio I con el 72% de los casos, de los cuales en el estadio IA se encontraban 20 pacientes (19%) y en el IB 55 pacientes (53%), los estadios II únicamente representan el 4% y 22 pacientes en etapa III, de los cuales16 pacientes fueron IIIC por actividad ganglionar, y 3 pacientes tuvieron metástasis microscópicas a peritoneo, e infiltración de la vejiga.

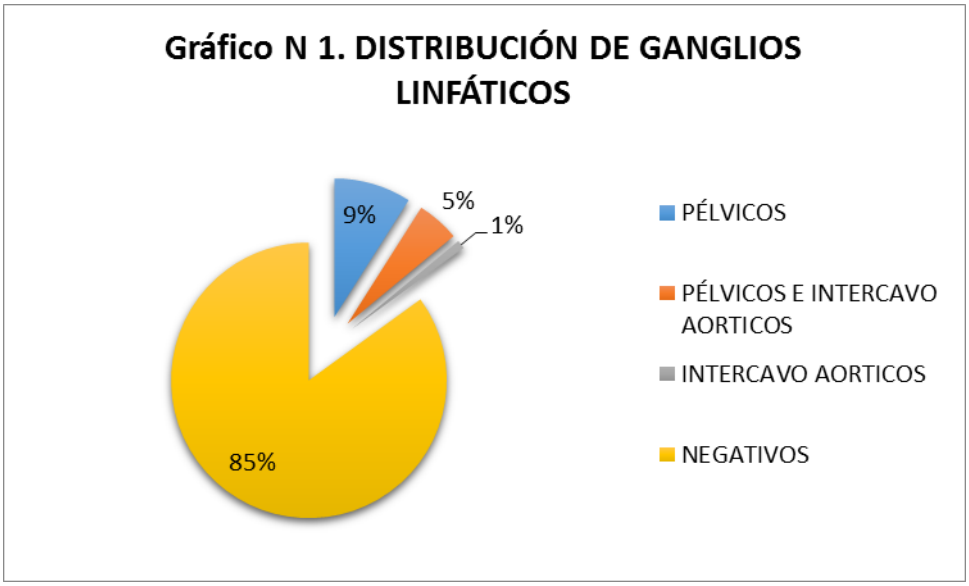
El tipo histológico reportado tras el estudio definitivo reportó estirpe endometrioide en 72 pacientes (69%), y en menor proporción la histología no endometrioide en 32 pacientes (31%). (Tabla N°2)

El tamaño medio fue de 3.3 cm, encontrándose 38 pacientes (37%) con tamaño igual o menor de 2 cm y 66 pacientes (63%) con tamaño mayor de 2 cm. (Tabla N°2)

El análisis del grado de diferenciación tumoral demostró 14 pacientes (13%) bien diferenciados, 48 pacientes moderadamente diferenciado (46%) y 42 pacientes (40%) con grado pobremente diferenciados (tablaN°2)

Posterior al completar el protocolo quirúrgico de estadificación y su respectivo análisis de anatomía patológica de acuerdo a la profundidad de invasión en el miometrio, 56 pacientes (54%) infiltraban menos del 50% del miometrio y 48 pacientes (46%) infiltraban más del 50% del miometrio; en 1 paciente el tumor se extendía hasta la serosa. (Tabla N°2)

Con los resultados de la linfadenectomía pélvica e intercavo aortica de las 104 pacientes, encontramos 16 pacientes (15%) con ganglios positivos, de las cuales 9 pacientes tenían únicamente actividad pélvica, 6 pacientes presentaban actividad tanto pélvica como intercavo aortica y 1 paciente presentó actividad intercavo aortica sin compromiso delos ganglios pélvicos. Se encontró una media de 8.8 ganglios resecados en la linfadenectomía pélvica y una media de 2.5 ganglios en la intercavo aortica. (Gráfico N° 1)



Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca
Elaborado: El autor

El estudio de la edad y su relación con la presencia de ganglios, demostró un Odds Ratio de 1.03 (IC: 0.98 – 1.08) y p: 0.156 para las pacientes mayores de 45 años de edad, sin encontrar asociación estadísticamente significativa.

Tabla N°3. Riesgo de metástasis linfáticas según histología

HISTOLOGÍA	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL
ENDOMETORIDE	10	9%	62	59%	72
NO ENDOMETROIDE	6	6%	26	26%	32
TOTAL	16	15%	88	85%	104

Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca **p=0.52**
Elaborado: El autor

El análisis univariante demostró que la histología no endometrioide que se encontró en 32 pacientes con 6 casos positivos, presentó mayor riesgo de metástasis linfáticas al momento del diagnóstico comparado con la histología endometrioide. [OR]= 1.43; 95% IC [0.47-4.34]; P=0.52). (Tabla N°3)

Tabla N°4. Riesgo de metástasis linfáticas de acuerdo al tamaño tumoral

TAMAÑO TUMORAL	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL
2 CM Y MENOR	2	2%	64	62%	66
MAYOR DE 2 CM	14	13%	24	23%	38
TOTAL	16	15%	88	85%	104

Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca**p=0.045**
Elaborado: El autor

Así mismo se encontró que el tamaño tumoral confiere mayor riesgo de metástasis linfáticas, encontrando que de los 66 pacientes que tuvieron tumores mayores de 2 cm de diámetro 14 presentaban ganglios positivos, incorporando un riesgo directo de metástasis. [OR]= 4.84; 95% IC [1.03 – 22.63]; P=0.045). (Tabla N°4)

Tabla N°5. Riesgo de metástasis linfáticas de acuerdo al grado tumoral

GRADO TUMORAL	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL
G1- G2	6	5.7%	56	54.8%	62
G3	10	9.6%	32	30.7%	42
TOTAL	16	15.3%	88	85%	104

Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca **p=0.05**
Elaborado: El autor

Al verificar la relación entre el grado tumoral y la presencia de metástasis linfáticas se descubrió que a mayor grado tumoral existe mayor riesgo de metástasis linfáticas, encontrando que de los 42 pacientes con alto grado tumoral, 10 pacientes presentaron metástasis linfáticas al momento del diagnóstico, evidenciando relación estadística. [OR]= 2.9; 95% IC [0.96 – 8.77]; P=0.05) (Tabla N°5)

Tabla N°6. Riesgo de metástasis linfáticas de acuerdo a la invasión del miometrio

INFILTRACIÓN MIOMETRIAL	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL
50% Y MENOR	6	5.7%	50	48.2%	56
MAYOR 50%	10	9.6%	38	36.5%	48
TOTAL	16	15.3%	88	85%	104

Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca**p=0.16**
Elaborado: El autor

Luego de analizar la correlación entre la profundidad de invasión del miometrio y la presencia de metástasis linfáticas se demostró que cuando existe invasión miometrial mayor del 50% se acompaña de mayor riesgo de metástasis linfáticas, encontrando 48 pacientes con profundidad de invasión mayor del 50% de las cuales 10 pacientes presentaron metástasis linfáticas al momento del diagnóstico, lo que representa una asociación estadísticamente no significativa. [OR]= 2.19; 95% IC [0.73 – 6.56]; P=0.16) (Tabla N°6)

La investigación de la relación del tamaño tumoral con la histopatología nos demuestra que los tumores mayores de 2 cm en pacientes con histología no endometrioide se vincula con la presencia de metástasis ganglionares ([OR]= 4.90; 95% IC [1.04-22.9]; P= 0.044); al igual el tamaño tumoral mayor de 2 cm también se ve relacionado con la presencia de ganglios positivos en los pacientes con profundidad de invasión mayor del 50% ([OR]= 4.58; 95% IC [0.97-21.5]; P=0.054); en la correlación entre el tamaño del tumor y el grado tumoral, observamos una fuerte asociación estadística en los pacientes quienes presentaron tumor mayor de 2 cm y alto grado tumoral ([OR]= 4.76; 95% IC [1.00-22.6]; P=0.049).

El estudio de regresión logística de acuerdo al grado tumoral y su relación con la histología expone una importante asociación, estadísticamente significativa en los pacientes con grado tumoral 3 e histología no endometrioide ([OR]= 5.36; 95% IC [1.23-23.3]; P=0.025); al relacionarlo con infiltración del endometrio observamos una asociación no significativa en los pacientes con tumores de alto grado e invasión mayor al 50%. ([OR]= 2.75; 95% IC [0.90-8.37]; P=0.074).

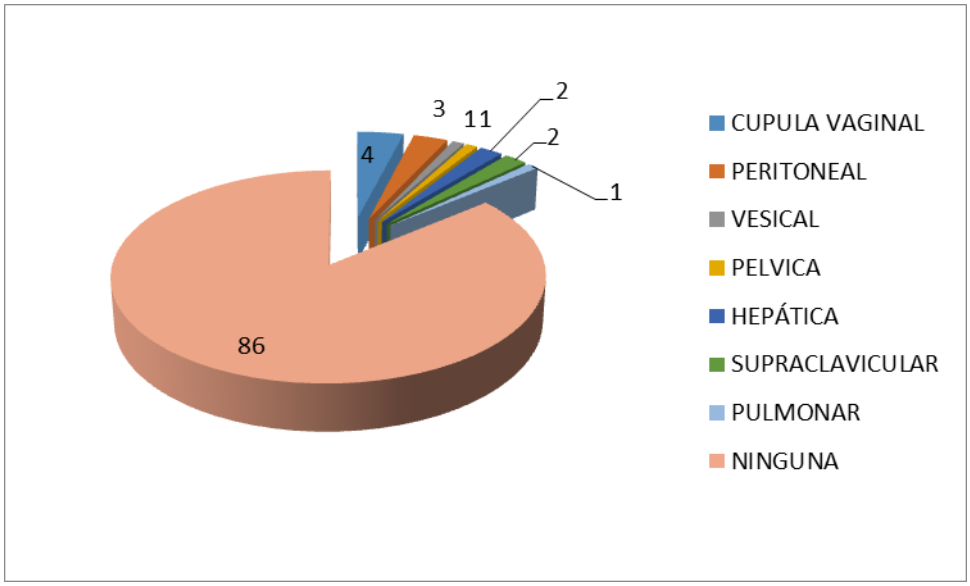
La profundidad de invasión del endometrio en el análisis multivariante con relación a las metástasis ganglionares vemos que mantienen una asociación estadística no significativa con relación a la histología ([OR]= 2.1; 95% IC [0.69-6.43]; P=0.187); La influencia de alto grado tumoral a la profundidad mayor del 50% le confieren una asociación estadística no significativa ([OR]= 2.02; 95% IC [0.66-6.17]; P=0.216); siendo la asociación con el tamaño tumoral mayor de 2 cm lo que otorga mayor riesgo sin ser estadísticamente significativo. ([OR]= 2.00; 95% IC [0.65-6.15]; P=0.222).

La histopatología no endometrioide y la asociación con la profundidad de invasión del endometrio también nos determina riesgo de metástasis linfáticas, las cuales aumentan a mayor profundidad de invasión del miometrio sobre 50%, pero esta asociación no es estadísticamente significativa. ([OR]= 1.24; 95% IC [0.40-3.89]; P=0.701).

Se detectaron un total de 14 recidivas que corresponden al 13.4% del total de pacientes. A nivel de cúpula vaginal 4 pacientes (3.8%), recurrencia peritoneal 3 pacientes (2.8%), recurrencia vesical 1 paciente 1% y pélvica 1 paciente (1%). A distancia la recurrencias

hepáticas en 2 pacientes (1.9%) y supraclavicular 2 pacientes (1.9%), y pulmonar en 1 paciente (1%). (Gráfico N°2)

Gráfico N°2. FRECUENCIA DE RECAÍDAS



Fuente: Historias Clínicas SOLCA-Cuenca
Elaborado: El autor

7. DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio en el presente estudio se presentó a una edad media de 58 años al momento del diagnóstico, de los cuales 21% son menores de 50 años, y 79% son mayores de 50 años, datos similares a los descritos en la literatura mundial semejante a los resultados publicados por Milan quien encontró una edad media de 62 años en el grupo de pacientes con ganglios positivos.Se observó que el 56% de las metástasis se encontraban en mujeres mayores de 60 años, revelando una asociación estadística sin significancia estadística ([OR]= 1.03; 95% IC [0.98-1.08]; P= 0.156); parecido a los resultados de Milan quien no encuentra significancia estadística p=0.89, Tejerizo en su estudio tampoco encontró una asociación con relación a la edad de presentación y el riesgo de metástasis linfáticas (Milán 2012, Tejerizo 2012).

El estudio imagenológico de elección en el carcinoma de endometrio es la resonancia magnética nuclear, debido a una mayor sensibilidad y especificidad tanto en la detección de la profundidad como la afectación ganglionar (Park2008). En nuestra casuística, se realizó la estadificación con ecografía en el 96% y con tomografía en el 4% de los casos; a todos los pacientes se los consideró etapa clínica I de acuerdo a los estudios prequirúrgicos, pero al comparar con el reporte postoperatorio observamos una subetapificación en el 29% de pacientes, de las cuales el 4% son etapas II, 22% son etapas III y 3% etapas IV; al confrontar con la literatura mundial en la cual se reporta una infraestadificación en el 8.3% de los casos, podemos darnos cuenta que la excesiva subetapificación se debe a una inadecuada elección de método de imagen prequirúrgico.

Una de las indicaciones de la FIGO es realizar linfadenectomía pélvica y para aórtica en todos los casos, basándose en la necesidad de establecer un adecuado estadiaje en estadios tempranos incluyendo a los que no se demuestra afectación ganglionar (NCCN, 2015).

La realización de linfadenectomía pélvica y/o intercavo-aórtica, es un tema de debate, estudios como el ASTEC trial, propone no realizar linfadenectomía en estadio I, incluso con pobre grado de diferenciación tumoral, basándose en el bajo riesgo de metástasis ganglionares el cual se encuentra alrededor del 10%, sin demostrar mejoría en la supervivencia global y por el contrario aumenta la incidencia de linfedema y linfocele según May. ([OR]= 8.39; 95% IC [4.06 – 17.33]) (May 2010)

En el Instituto del cáncer SOLCA Cuenca, el protocolo quirúrgico se basaen las recomendaciones de la NCCN y la FIGO que consiste en la realización linfadenectomía pélvica en las pacientes con factores riesgo bajo, intermedio y alto, así como linfadenectomía intercavo-aortica en todos los grupos de riesgo en contraparte con lo que expone Mariani, Kitchener y Bendetti quienes plantean un minucioso estudio preoperatorio, tanto por imágenes con una adecuada estadificación de la extensión tumoral con RMN, además del estudio

anatomopatológico prequirúrgico del tipo histológico, grado tumoral en la biopsia tomada en consulta que se corrobora por estudio transoperatorio.

En nuestro universo de pacientes realizó linfadenectomía en las 104 mujeres, resecándose una media de 8.8 ganglios pélvicos y una media de 2.5 ganglios intercavo aórticos; similar los resultados obtenidos por Tejerizo en Madrid en el cual tuvieron una media de 9 ganglios extraídos en la linfadenectomía pélvica y 4 ganglios en la linfadenectomía intercavo-aórtica, pero para considerar una linfadenectomía pélvica como adecuada se necesita más de 10 ganglios según el metanálisis de Kim, en el cual no se evidenció diferencias en la sobrevida en pacientes con tumores de bajo grado y con número menor de ganglios o quienes no se realizó linfadenectomía (Kim 2012)

De todas las pacientes sometidas a linfadenectomía sistemática se obtuvieron un total de 16 pacientes (15%) con ganglios positivos, de los cuales 15 pacientes (14%) presentaron compromiso de los ganglios pélvicos, distribuidos en 9 pacientes solamente pélvicos, 6 pacientes combinados (pélvicos e intercavoaórticos) y un único paciente (1%) presentó compromiso de la linfa intercavo aórtica sin metástasis pélvicas, contrastando con el ASTEC Trial en el cual informaron ganglios positivos en el 9% en el grupo de pacientes con histología endometrioide linfadenectomía sistemática (Kitchener 2009); por su parte Milan y colaboradores encontraron 10.7% de metástasis en el grupo de alto riesgo y 0.8% de metástasis en el grupo de bajo riesgo, datos que contrastan con los nuestros pero debido a que incluyeron [únicamente pacientes con histología no endometrioide.

La variante histopatológica más frecuente que identificamos en el presente análisis es el tipo endometrioide con el 69% de los casos, siendo menor a la encontrada en el MD Anderson, en el cual el carcinoma endometrioide contribuye con el 75% al 80% de los carcinomas de endometrio (Kantarjian 2014), Creasman y Tejerizo reporta 84% de frecuencia de carcinomas endometrioides y un 6% de serosos papilares y 2% de células claras; en nuestro grupo de pacientes los casos de tumores seroso papilares ocupan el segundo lugar en frecuencia con un 29%, dándonos cuenta que nuestra población de carcinomas serosos papilares es mucho más numerosa que otras series publicadas donde se encuentran un 6% de carcinomas seroso papilares (Creasman 2006); el tumor de células claras representa el 2% de tumores en endometrio en incidencia en nuestro trabajo y en otros como el estudio ASTEC trial. (Kitchener 2009)

Al realizar el análisis de las características tumorales de las 16 pacientes con ganglios positivos encontramos que el 37.5% de ellas se relacionaba con histologías de alto riesgo como las no endometrioides, similar al 38.5% de los resultados encontrados por Tejerizo.

En el análisis univariante y multivariante mediante modelo de regresión logística que fue utilizado para determinar el riesgo de los pacientes demostró que la histología no endometrioide que se encontró en 32 pacientes de los cuales 6 casos (18.7%) fueron

positivos, presentó mayor riesgo de metástasis linfáticas al momento del diagnóstico comparado con la histología endometrioide ([OR]= 1.43; 95% IC [0.47-4.34]; P=0.52); al comparar con los resultados de Mahdi donde reportaron pacientes con histología no endometrioide que presentaban enfermedad confinada al útero, de los cuales 17% presentaron metástasis ganglionares, valor similar a nuestros resultados.

Otro de los factores de riesgo de metástasis linfáticas es el tamaño tumoral el cual tiene soporte desde que se emitieron los criterios de Mayo, encontramos 38 pacientes (37%) de los casos con tumores menores de 2 cm y 66 pacientes (63%) con tumores mayores de 2 cm, de los cuales 14 pacientes (13.5%) coexistieron con ganglios positivos suponiendo un riesgo de metástasis;en el presente trabajo encontramos asociación en el 87.5% de los casos positivos. Concluyendo que el tamaño tumoral también confiere mayor riesgo de metástasis linfáticas, incorporando riesgo con asociación estadísticamente significativa ([OR]= 4.84; 95% IC [1.03-22.6]; P=0.045);datos similares al estudio de Schink, en el cual el los tumores mayores de 2cm tenían riesgo de metástasis del 15%con P=0.01, muy similar a nuestro estudio.

Al igual que el tamaño y la invasión miometrial, se encuentra el grado de diferenciación tumoral. En nuestro grupo de pacientes encontramos 14 pacientes (13%) con carcinomas bien diferenciados, 48 pacientes (46%) de carcinomas moderadamente diferenciados, y 42 pacientes (40%) con carcinomas pobremente diferenciados. Kitchener et al, encuentran 33% de tumores bien diferenciados, 44% con tumores grado 2 y 23% con grado 3, observando que nuestro grupo de pacientes presentan en forma general una pobre diferenciación con relación a los hallazgos del ASTEC Trial (Kitchener 2009).

Del grupo de pacientes en etapa IIIC (16 pacientes), el 62.5% de los casos corresponden con tumores grado 3, valor superior a lo expuesto por Tejerizo en las mismas circunstancias, quienes informan 53.8% de ganglios positivos.

La relación entre el grado tumoral y la presencia de metástasis linfáticas describe que a mayor grado tumoral existe mayor riesgo de metástasis linfáticas, encontrando que el 23.8% de los pacientes que tuvieron grado tumoral 3, presentaron metástasis linfáticas al momento del diagnóstico, lo que representa una asociación estadísticamente significativa ([OR]= 2.9; 95% IC [0.96-8.77]; P=0.05). Datos similares a los resultados informados por Mahdi, donde la tasa de ganglios positivos entre los pacientes con grado 3 fue de 32.5% con significancia estadística (p=0.05).

En nuestro grupo de pacientes, 48 casos (46%) infiltra más de un 50% de miometrio y 56 mujeres (54%)presentaron invasión menor al 50%, datos similares a los reportados en el ASTEC trial donde encontraron un 41% con invasión de más de la mitad del miometrio y 55% de tumores que invadían menos de la mitad del miometrio, Tejerizo también informa un 39,1% con invasión menor de un 50% y un 31,2% que infiltra más de un 50% de miometrio,

porcentajes menores debido a la presencia de pacientes (28%) que no infiltraban el endometrio en estudio de Tejerizo.

Es así en la relación entre la profundidad de invasión del miometrio como predictor de metástasis linfáticas evidenció una relación directamente proporcional, es decir que a mayor profundidad de invasión existe mayor riesgo de metástasis linfáticas; documentándose que de las 48 pacientes (46%) con invasión mayor del 50% del miometrio, el 20.8% de ellas presentaron metástasis linfáticas al momento del diagnóstico sin encontrar relación significativa ([OR]= 2.19; 95% IC [0.73-6.56]; P= 0.16), datos divergentes con los de Mahdi,quien en su estudio reporta afección linfática en el 40% delos casos con invasión mayor del 50% ([OR]=5.6; IC del 95% [2.6-13.1]; P=<0.001), probablemente debido a la predominancia de la histología endometrioide y la asociación con la invasión linfático vascular.

Al realizar el análisis multivariante correlacionándolo la histología con el tamaño tumoral, se descubrió que los pacientes con carcinomas no endometrioide con tamaño tumoral mayor de 2 cm le confiere mayor riesgo([OR]= 4.90; 95% IC [1.04-22.9]; P= 0.044), al igual que la correlación con el grado tumoral que le confiere mayor compromiso de los ganglios linfáticos ([OR]= 5.36; 95% IC [1.23-23.3]; P=0.025), ambos con significancia estadística. Así mismo el estudio de regresión logística de acuerdo a la profundidad de invasión del miometrio con relación a las metástasis ganglionares vemos que mantienen una asociación estadística no significativa con relación a la histología no endometrioide ([OR]= 2.1; 95% IC [0.69-6.43]; P=0.187).

La influencia del tumores poco diferenciados en casos con invasión del miometrio mayor del 50% les confieren una asociación estadística no significativa (P=0.216), con datos no afines a los reportados por Neubauer donde encontró que pacientes con tumores pobremente diferenciados e infiltración superior del 50% se asociaron con metástasis ganglionares en el 40% de los casos, difiriendo con lo encontrado en nuestro estudio donde los pacientes con esta asociación representan el 27%.

El análisis de las recidivas tumorales varía en un amplia rango desde el 9,8% hasta el 18%, Tejerizo en su análisis reporta recurrencias del 14,5% similar a nuestro estudio donde encontramos recaída en el 14.4%, tanto local como a distancia.

El estudio de supervivencia global y libre de enfermedad en función de los factores de riesgo como los ya mencionados no fue posible determinar debido a las características de la muestra en la cual se incluyeron pacientes cuyas fechas de diagnóstico y cirugía no permitieron el seguimiento.

8. CONCLUSIONES

Las metástasis ganglionares se encuentran relacionadas según las características del tumor, luego del estudio podemos evidenciar que:

1. El riesgo de metástasis ganglionares en carcinomas de endometrio se encuentran en el 15% de los casos.

2. Existe una asociación con mayor posibilidades de metástasis linfáticas relacionados con histologías no favorables como la no endometrioide P=0,52.

3. Presencia de riesgo de metástasis linfáticas en pacientes con tamaño tumoral mayor de 2 cm con significancia estadística P=0,045

4. Coexiste asociación estadísticamente significativa en los tumores pobremente diferenciados y el riesgo de actividad ganglionar. P=0,05.

5. La profundidad de invasión del miometrio mayor del 50% no se comportó como factor de riesgo para presentar afectación ganglionar, en el análisis univariante ni el análisis multivariante en asociación con la histología, grado, ni con el tamaño tumoral.

6. La edad más frecuente de aparición de afectación ganglionar se encontró entre los 50 a 59 años con pico a los 58 años, sin encontrar asociación estadística de la edad con la probabilidad de metástasis.

9. RECOMENDACIONES

1. Mejorar el estadiaje prequirúrgico con métodos de imágenes recomendados con resonancia magnética la cual nos va a permitir conocer el tamaño tumoral; biopsia endometrial en la cual podamos determinar los factores pronósticos tales como tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfática, invasión vascular.

2. Realizar estudios prospectivos en el cual se tomen en cuenta los factores pronósticos para determinar la probabilidad de afectación ganglionar.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60:277–300
2. Globocan, Estimated cancer, Incidence, mortality and Prevalence worldwide in 2012
3. Campoverde N, Quinto Informe, Incidencia del cáncer en el cantón Cuenca 1996 – 2004, Registro de tumores SOLCA Cuenca 2007, 210.
4. Benedetti P, Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial, J Natl Cancer Inst 2008; 1707 – 1716.
5. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol. 2000; 182:1506–1519.
6. *Kang, Kang, Chung Jeong, Seo, Lee, Kimel al,* Preoperative Identification of a Low-Risk Group for Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer: A koreangynecologic Oncology Group Study, journal clinical oncology, volume 30, number 12, april 2012.
7. Guías Diagnósticas 2013, Cáncer de Endometrio, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, [en línea] México,2013.<http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/onco/guias/cancer_Endometrio.pdf> [Consulta: 1 oct. 2014].
8. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A, Cancer of the uterine body, Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition, Endometrial Carcinoma, Sección 3, 2008, pag 1542
9. García E, Guía Clínica del Adenocarcinoma de endometrio. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. España, Enero 2007.
10. Kantarjian H, Wolff R, Koller CH, Manual de Oncología Médica, MD Anderson, segunda edición, VolII,EditorialAmolca, Texas 2014, cap 29, pag, 790
11. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potishman N, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barret RJ, Wilbanks GD. Risk factors and hormone levelsin patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. ModPathology 1997, 963-968.
12. Mahdi H,Lockhart D,Moselmi-kebria, Prognostic impact of Lymphadenectomy in uterine clear cell carcinoma, Journal Gynecology Oncology. 2015, Pag. 1-17.
13. Wang H, Bao W, Jiang F, Che Q, Chen Z, Wang F, Tong H, Dai C, He X, Liao Y, Liu B, Sun J, Wan X, Mutant p53 (p53-R248Q) functions as an oncogene in promoting endometrial cancer by up-regulating REGγ, Cancer Lett. 2015 May 1;360(2):269-79)

14. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, Leary A, Edmondson RJ, Powell ME, Crosbie EJ, Kitchener HC, MileshkinL,Pollock PM, Smit VT, Creutzberg CL, Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative, Modern Pathology. 2015.

15. Vergote I, Devi U, Atlas of Gynaecological Cancer Surgery, Amolca, Belgica 2010.

16. Karlsson B; Granberg S; Wikland M; Ylostalo P; Torvid K; Marsal K; Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. Am J ObstetGynecol 1995 May;172(5):1488-94.

17. Matallin E, Rodríguez F, Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical staging of endometrial carcinoma, ProgObstetGinecol 2002; 45(10):419-26

18. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005; 366:491.

19. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al, Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positronemission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. GynecolOncol. 2008 Mar;108(3):486-492.

20. Kinkel K, Yu KK, Kaji Y, Segal MR, Powell CB, Hricak H. Radiological staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology 1999; 212:711-718

21. Ytre-Hauge S, Husby JA, Preoperative tumor size at MRI predicts deep myometrial invasion, lymph node metastases, and patient outcome in endometrial carcinomas, IntJ,Gynecol Cancer. 2015 Mar;25(3):459-66.

22. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, 2.2015:1-85.

23. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. J Reprod Med 2005; Aug 50(8):585-90.

24. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidencebased guide to diagnosis and therapy. *Best* Pract Res ClinObstetGynaecol Dec 2006; 20(6):953-975.

25. Petru E, Lück HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I; Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG).Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2009 Apr;143(2):69-74.

26. Vidal F, et al, Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. Int J Gynecol Cancer. 2013 p. 1237-43

27. 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(9658):125-136.

28. Chan JK, Wu H; Cheung MK; Shin JY; Osann K; Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. Gynecol Oncol. 2007;106: 282-288.

29. 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.

30. Frederick PJ, The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cáncer, Cancer Control. 2009 Jan;16(1):23-9

31. Yaegashi N, Ito K, Niikura H. Lymphadenectomy for endometrial cancer:isparaaortic lymphadenectomy necessary? Int J ClinOncol. 2007 Jun;12(3):176-80

32. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. GynecolOncol. 2006 Nov;103(2):714- 8.

33. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95, 105-43.

34. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1990 Feb;162(2):418-26.

35. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. GynecolOncol 1994 Sep;54(3):264-8

36. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. Cancer. 1991 Jun 1;67(11):2791-4.

37. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. GynecolOncol. 2005 Dec;99(3):564-70.

38. HeeSeung Kim, Dong Hoon Suh, Mi-Kyung Kim, Hyun Hoon Chung, Noh Hyun Parkand Yong Sang Song, Systematic Lymphadenectomy for Survival in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-analysis, Japanese Journal Clinical Oncology 2012;42(5)405–412.
39. Milam M,Java J, Walker J, Metzinger D, Parker L, Coleman R, and for the Gynecologic OncologyGroup, Nodal Metastasis Risk in Endometrioid Endometrial Cancer Obstet Gynecol. 2012 February ; 119(2 Pt 1): 286–292.
40. Tejerizo A, 2012, Carcinoma de endometrio: análisis de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Identificación de los factores pronósticos, (Tesis doctoral de posgrado), Universidad Complutense de Madrid.
41. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J, Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer (Review), The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 1
42. Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, Michener C, Rose P, Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion, Division of Gynecologic Oncology, Ob/Gyn& Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, 2014.
43. Neubauer N, Lurain J, The Role of Lymphadenectomy in Surgical Staging of Endometrial Cancer, International Journal of Surgical Oncology , April, Volume 2011,