

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN
ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Por

DR. JOSÉ MIGUEL VARGAS OYERVIDES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

FEBRERO, 2016

**PREVALENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN ESTADIOS
TEMPRANOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO**

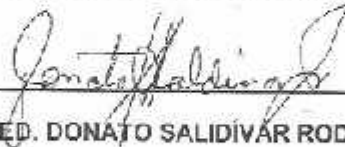
Aprobación de la tesis:



DR. MED. EMILIO MODESTO TREVIÑO SALINAS

Director de Tesis

Profesor del Servicio de Ginecología



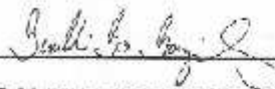
DR. MED. DONATO SALDIVAR RODRÍGUEZ

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



DR. MED. OSCAR VIDAL GUTIÉRREZ

Jefe del Servicio de Ginecología



DRA. SCI. GERALDINA GUERRERO GONZÁLEZ

Coordinadora de Investigación del Departamento de Ginecología y
Obstetricia



DR. MED. RAQUEL GARZA GUAJARDO

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mis padres, mi mayor motivación, por brindarme la oportunidad de realizarme profesionalmente, con su amor y apoyo incondicional me han respaldado en cada una de las metas que me he propuesto y esta es una más concluida, gracias por la confianza que siempre han tenido en mí, no encuentro la manera para regresarles tan solo un poco de todo lo que me han dado.

A mi esposa que ha sido parte fundamental en mi formación, que aun con la distancia y el tiempo, siempre me brindo su amor y apoyo incondicional, este no es un éxito personal, es un éxito más de los dos.

A mis hermanos, este es el resultado del tiempo que hemos dejado pasar, tiempo en el que crecimos y que cada quien ha formado su familia, volviendo nuestra unión más fuerte.

A mis seres queridos que se adelantaron en el camino, no estarán aquí para verme sonreír por este logro más, sin embargo en donde quiera que estén espero se sientan orgullosos de mi como yo de ellos.

TABLA DE CONTENIDO

	PÁGINA
CAPÍTULO I RESÚMEN	1
CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO III HIPÓTESIS	25
CAPÍTULO IV OBJETIVOS	26
CAPÍTULO V MATERIAL Y MÉTODO	27
CAPÍTULO VI RESULTADOS	28
CAPÍTULO VII DISCUSIÓN	37
CAPÍTULO VIII CONCLUSIONES	41
CAPÍTULO IX BIBLIOGRAFÍA	43
CAPÍTULO X ANEXOS	49
CAPÍTULO II RESUMEN CURRICULAR	51

INDICE DE TABLAS

	PÁGINAS
TABLA 1 Clasificación de la FIGO/TNM	15
Tabla 2 Tipo histológico vs metástasis ganglionar	30
Tabla 3 Invasión miometrial y metástasis ganglionar	31
Tabla 4 Invasión angiolinfática vs metástasis ganglionar	32
Tabla 5 Complicaciones trans-post operatorias vs metástasis ganglionar.	33
Tabla 6 El estadio clínico y la metástasis ganglionar	34
Tabla 7 Riesgo de recurrencia en relación a metástasis ganglionar	36

LISTA DE ABREVIATURAS

EC: Estadio Clínico

G1: Grado de diferenciación histopatológico 1

G2: Grado de diferenciación histopatológico 2

G3: Grado de diferenciación histopatológico 3

GOG: Grupo de Ginecología Oncológica

OMS: Organización Mundial de la Salud

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

BRCA: Breast Cancer

PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog

VS: Versus

SRU: Society of Radiologists in Ultrasound

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

TNM: Classification of Cancer by Primary Tumor Site, Regional Lymph Node Involvement and Distant Metastatic Spread

CAPÍTULO I

RESUMEN

Objetivos: Demostrar la afectación ganglionar en los diferentes estadios clínicos de cáncer de endometrio, definir la afectación ganglionar en los diferentes grupos de riesgo de pacientes, identificar las principales comorbilidades en la población y por último conocer la morbilidad quirúrgica.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, de cohorte, transversal, comparativo, retrospectivo, no ciego en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Enero 2012 a Diciembre 2013. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial corroborado con biopsia, sometidas a cirugía estadificadora de endometrio en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, excluyendo pacientes con tratamiento quirúrgico previo fuera de este hospital, comorbilidades con contraindicación quirúrgica y expediente clínico incompleto. Se eliminaron pacientes intervenidas por distinto abordaje a la vía abdominal. Las variables a determinar fueron edad, comorbilidades, diagnóstico, tipo histológico, grado de diferenciación histológica, estadio clínico, profundidad de invasión miometrial, metástasis ganglionar pélvica - para aórtica, invasión angiolinfática, citología peritoneal,

complicaciones trans - post operatorias y tiempo de estancia intra hospitalaria. La muestra fue calculada a conveniencia del investigador. Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico IBM SPSS v.17. Para las variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva y para comparar las cualitativas continuas se realizó prueba de T de Student y para las variables dicotómicas prueba de X^2 .

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, la estadificación quirúrgica definitiva reportó 15 pacientes EC IA (50 %), nueve pacientes EC IB (30%), una paciente EC II (3.3%), dos pacientes EC IIIA (6.7 % de los cuales una paciente presentó invasión ganglionar), una paciente EC IIIB (3.3%), una paciente EC IIIc2 (3.3%) con ganglios linfáticos positivos y una paciente EC IVB (3.3%) sin afección ganglionar demostrada por histopatología.

Conclusiones: La estadificación quirúrgica de estadios tempranos (Ia-Ib) en nuestra población es de 80 %, en base al bajo porcentaje de involucro ganglionar en nuestra población (6.7%) y a los estudios realizados a la controversia de la disección linfática ganglionar, pareciera razonable omitir este paso en la cirugía estadificadora de endometrio, sin embargo las pacientes son estadificadas incompletamente, clasificándose solo las pacientes con metástasis ganglionar como grupo de alto riesgo, quienes se beneficiarán con el régimen establecido en el estudio GOG 258 del GOG a base de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) con o sin cisplatino y radioterapia.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la causa más común de neoplasia ginecológica maligna en países desarrollados y la segunda más común en países en vías de desarrollo después del cáncer cervicouterino (1). El carcinoma endometroide es el subtipo histológico más común de cáncer de endometrio. Los tumores endometriales tienden a tener un pronóstico favorable y típicamente se presentan en estadios tempranos con hemorragia uterina anormal. Otros tipos de carcinoma endometrial (seroso, células claras) como otros tipos de cáncer uterino están asociados a un pobre pronóstico.

Epidemiología

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica a nivel mundial y ocupa la tercera causa de cáncer ginecológico en México según el registro histopatológico de neoplasias malignas 2003 (2). Para el año 2000 se registraron 1583 nuevos casos y 578 defunciones por esta enfermedad. La

OMS GLOBOCAN 2008 reporta una incidencia de 2600 casos de cáncer del cuerpo uterino en México (3, 4, 5).

En el 2008, 288, 000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer uterino en el mundo (6), la mortalidad fue 1.7 a 2.4 por cada 100,000 mujeres. En los Estados Unidos, como en otros países desarrollados el cáncer uterino fue la causa más común de neoplasia ginecológica maligna, con casi 50,000 nuevos casos y 8200 muertes por esta enfermedad hasta el 2013, la incidencia de este padecimiento fue mayor en mujeres de raza blanca (24.8 por cada 100,000), comparada con la de mujeres de raza negra (20.9 por cada 100,000) y mayor en hispanas (18.9 de cada 100,000) que en asiáticas (18.2 por cada 100,000), sin embargo la mortalidad se reportó al doble en mujeres de raza negra en comparación con mujeres de raza blanca (7.1 vs 3.9 por cada 100,00) esto posiblemente debido a la incidencia de la agresividad de los subtipos de cáncer y cuestiones de acceso y calidad de los servicios de salud. (6)

La edad promedio diagnóstico en los Estados Unidos es de 61 años, la distribución por edades del 2008 – 2012 fue:

- 20 - 34 años – 2.05 %
- 35 - 44 años – 3.34 %
- 45 - 54 años – 19.06 %
- 55 - 64 años – 34.14 %
- 65 - 74 años – 25.37 %
- 75 - 10.55 %

Histopatología

Los carcinomas de endometrio son clasificados en dos tipos I y II, esto basado en la apariencia en la microscopía de luz, comportamiento clínico y epidemiología, los carcinosarcomas y otras neoplasias malignas asociadas pueden surgir en el endometrio sin embargo esta clasificación se enfoca en los carcinomas: (7-8)

- **Tipo I (neoplasia endometroide):** incluye tumores de histología endometroide grado 1 – 2, estos representan aproximadamente el 80% de los carcinomas endometriales.

Típicamente tienen un pronóstico favorable, son estrógeno - dependientes y pueden ser precedidos por una neoplasia intraepitelial

- **Tipo II (neoplasia no endometroide):** representan del 10 – 20 % de los carcinomas endometriales, esto incluye tumores de histología endometroide grado 3 y tumores no endometroides histológicamente (células claras, escamosos, mesonéfricos e indiferenciados).

Estos tumores a menudo tienen pobre pronóstico y no están claramente asociados con la estimulación estrogénica, una lesión precursora es raramente identificada. Las mutaciones del gen p53 predominan en las neoplasias no endometrioides.

La histología de los carcinomas de endometrio es clasificada de acuerdo a la OMS y la Sociedad Internacional de Ginecología Patológica 2003.

Carcinoma endometroide: es el subtipo histológico más común en el 75 - 80% de los casos de carcinoma endometrial y se identifica como Grado I menor de 5% de crecimiento sólido (no glandular), Grado II 6- 50 % crecimiento sólido y Grado III más del 50% de crecimiento sólido.

Están asociados con estimulación estrogénica sin oposición, hiperplasia endometrial (neoplasia intraepitelial) y pacientes de edad joven, son causados por una combinación de factores hormonales e inestabilidades micro satélites y mutaciones específicas de los genes PTEN, K-ras y beta - catenina.

Carcinoma seroso y de células claras: representan del 1 - 5% y 5 - 10% de los carcinomas endometrioides respectivamente, son neoplasias altamente agresivas que comúnmente se presentan en estadios más avanzados que los carcinomas endometrioides. La invasión miometrial y vascular es más común y la metástasis en ausencia de estas puede ocurrir, ambas son consideradas de alto grado y confieren un pobre pronóstico, la invasión miometrial ocurre cerca del 80% en los carcinomas de células claras.

Los carcinomas serosos (carcinoma endometrial intraepitelial) se originan aparentemente de una transformación neoplásica del epitelio de superficie endometrial (pólipo endometrial o endometrio atrófico), se han identificado mutaciones en el gen p53.

Los carcinomas de células escamosas no provienen de lesiones precursoras, no hay factores de riesgo identificados, generalmente no expresan receptores de estrógenos y progesterona y en contraste con los carcinomas serosos son negativos para la mutación del gen p53.

Patrón mixto: este tipo de cáncer contiene ambos tipos de patrón histológico (seroso y endometroide).

Otros subtipos: el carcinoma mucinoso, de células escamosas y de células transicionales representan menos del 2% de los carcinomas endometriales. (7,8)

Factores de riesgo

Exposición excesiva a estrógenos: Los carcinomas endometrioides son dependientes de estrógenos y el principal factor de riesgo para este padecimiento es la exposición excesiva a largo plazo a los estrógenos endógenos y exógenos sin la oposición por progesterona, la terapia estrogénica incrementa marcadamente el riesgo de hiperplasia endometrial o carcinoma, la hiperplasia endometrial ha sido demostrada en 20-50% de las mujeres después

de 1 año de recibir terapia estrogénica sin progesterona. Sin embargo, la terapia combinada estrógeno-progesterona no incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial. (9)

Tamoxifeno: el uso de tamoxifeno incrementa el riesgo de carcinoma endometrial en mujeres post menopáusicas, dicho riesgo no ha sido establecido, este efecto es dosis dependiente. En las mujeres pre menopáusicas hay falta de evidencia de que el tamoxifeno incrementa el riesgo de cáncer endometrial, la ACOG no recomienda estudios de tamizaje para detección de carcinoma endometrial en mujeres en tratamiento con tamoxifeno, pero advierte acerca de los riesgos asociados a este y recomienda un monitoreo cercano para síntomas de hiperplasia endometrial o carcinoma y la evaluación en presencia de sintomatología.

Estrógenos endógenos: en mujeres anovulatorias, la producción de hormonas esteroideas es continua pero no cíclica, resultando en hemorragia uterina disfuncional (sd. ovario poliquístico, obesidad, tumores de las células de la granulosa productores de estrógenos). Las mujeres obesas tienen altos niveles de estrógenos endógenos, debido a la conversión de androstenediona a estrona y la aromatización de andrógenos a estradiol, ambos ocurren en el tejido adiposo periférico.

Menarquía temprana – menopausia tardía: ambos factores resultan en una prolongada estimulación de estrógenos durante los ciclos anovulatorios de la edad reproductiva (menarquía y peri menopausia).

Edad: la edad promedio de diagnóstico de cáncer endometrial es de 61 años, las mujeres menores de 50 años que desarrollan cáncer endometrial son aquellas con factores de riesgo.

Historia familiar: la tendencia familiar hacia carcinoma endometrial ha sido relacionada con familiares de primer grado, sin embargo no se han identificado genes asociados.

Síndrome de Lynch: mujeres con este síndrome (cáncer colorectal no polipósico) presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer endometrial en edades tempranas de un 21 - 71%, comparado con el riesgo de la población general de 2.6%, representa el 2 - 5% de cáncer endometrial y el rango de edad al momento del diagnóstico es de 46 - 54 años (10,11).

BRCA: portadoras de mutaciones en los genes BRCA presentan alto riesgo de cáncer de mama y ovario, algunos datos sugieren que mutaciones en el gen BRCA1 están asociados con carcinoma endometrial principalmente relacionado en pacientes que utilizan tamoxifeno en comparación con la población en general.

Otros síndromes genéticos: mujeres con síndrome de Cowden, que es una enfermedad autosómica dominante que presenta mutación en el gen de supresión tumoral PTEN tienen riesgo incrementado de cáncer endometrial, mama, tiroideo, colorectal y renal.

Diabetes e hipertensión: mujeres con diabetes mellitus e hipertensión arterial tienen riesgo aumentado para presentar cáncer endometrial, el riesgo es mayor en diabéticas tipo 2 que en diabetes tipo 1, esto debido a la presencia de factor de crecimiento similar a la insulina resultado de la resistencia a la insulina. La dieta alta en carbohidratos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina juega un rol en la proliferación endometrial y desarrollo de carcinoma endometrial.

Nuliparidad e infertilidad: el riesgo de carcinoma endometrial es inversamente proporcional a la paridad, la asociación está probablemente relacionada con los ciclos anovulatorios de la mujer infértil. (12)

Cuadro clínico y diagnóstico:

El sangrado transvaginal post menopáusico es el síntoma cardinal en mujeres post menopáusicas y la hemorragia uterina anormal en mujeres pre menopáusicas, ocasionalmente se presentan hallazgos en la citología cervical en mujeres asintomáticas.

Hemorragia uterina anormal: la hemorragia uterina anormal está presente en aproximadamente 75 – 90 % (13,14), 20 % de las mujeres con sangrado post menopáusico presentan carcinoma endometrial y del 5-15% tienen hiperplasia endometrial. El 19% de las mujeres entre 45 - 54 años presentan carcinoma endometrial en comparación con el 6 % de las mujeres

entre 35 - 44 años (15, 16). En el caso de mujeres menores de 45 años la sospecha es alta en caso de hemorragia uterina persistente asociada a exposición estrogénica sin oposición o falla médica al tratamiento médico del sangrado o mujeres con alto riesgo (Sd. Lynch).

Hallazgos en la citología cervical: Algunos hallazgos en la citología cervical se asocian con neoplasia endometrial, mujeres con alto riesgo con los siguientes hallazgos en la citología cervical requieren evaluación por sospecha de hiperplasia endometrial: adenocarcinoma, células endometriales, células glandulares atípicas.

Hallazgo incidental durante la histerectomía: ocasionalmente se encuentran carcinoma endometrial o hiperplasia endometrial durante la histerectomía por padecimientos benignos, por lo cual toda mujer con hemorragia uterina anormal debe contar con biopsia endometrial, lo cual ayuda a planear adecuadamente el procedimiento quirúrgico (17).

Exploración física: la evaluación pélvica proporciona información acerca del tamaño, movilidad, consistencia de útero y anexos, además evita complicaciones durante el muestreo endometrial (perforación uterina). La exploración está enfocada en detectar masas pélvicas, adherencias y movilidad de los órganos pélvicos, además de orientar el origen del sangrado (miomatosis uterina), determinar el plan quirúrgico en caso de estar indicado, así como la vía del mismo (abdominal - laparoscopia).

Evaluación:

La evaluación del endometrio es la clave en la mujer con sospecha de cáncer endometrial o una lesión endometrial pre maligna, el muestreo endometrial es el estándar de oro para el diagnóstico.

Métodos invasivos: existe excelente correlación entre la histopatología de muestras endometriales tomadas por cánula de pipelle vs dilatación y curetaje (18).

Biopsia endometrial: las ventajas de este método estriban en que es económico debido a que se puede realizar en el consultorio con mínima o sin dilatación cervical y la anestesia local generalmente no es necesaria.

La cánula de pipelle tiene mayor sensibilidad que el resto de los dispositivos de muestreo para la detección de cáncer endometrial e hiperplasia atípica, la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer endometrial en mujeres post menopáusicas es de 99.6% y en mujeres pre menopáusicas de 91%, la sensibilidad para el diagnóstico de hiperplasia es de 81%.

La especificidad para todos los dispositivos de biopsia endometrial para el diagnóstico de carcinoma endometrial es del 98 - 100%. Menos del 5% de los pacientes tienen muestra insuficiente.

Dilatación y curetaje: las indicaciones para este procedimiento incluyen cuando una paciente no tolera la biopsia endometrial ambulatoria (dolor o ansiedad), después de una biopsia no diagnóstica en mujeres con alto riesgo, después de una biopsia normal en pacientes que persisten con hemorragia uterina anormal, cuando el material de la biopsia es insuficiente, en caso de estenosis cervical o con un procedimiento concomitante como laparoscopia.

Histeroscopia: la histeroscopia permite visualización directa de la cavidad endometrial, así como la toma de biopsias de lesiones sospechosas identificadas durante el procedimiento.

Métodos no invasivos

Ultrasonido transvaginal: en mujeres con sangrado post menopáusico, un grosor endometrial menor o igual a 4-5 mm, está asociado con bajo riesgo de enfermedad endometrial (19,20) según la ACOG y la SRU respectivamente, con una probabilidad de cáncer de 1%.

Un grosor endometrial mayor a 5mm tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad de 72% para detectar carcinoma endometrial en mujeres asintomáticas, se calcula un riesgo de 6.7 % para presentar cáncer endometrial

en mujeres post menopáusicas asintomáticas que tienen una línea endometrial mayor a 11 mm similar a las mujeres con sangrado post menopáusico con línea endometrial mayor a 5mm. (21)

En mujeres asintomáticas y pre menopáusicas el grosor endometrial no es indicación de biopsia, además la evaluación debe ser basada respecto a la situación clínica de la paciente, tal como sangrado anormal persistente que no responde al manejo médico o sospecha estructural de anormalidad.

La mayoría de los casos de carcinoma endometrial presentan hemorragia uterina anormal, sin embargo este puede presentarse en ausencia de sangrado aproximadamente en un 5 – 20 % de los casos (22).

Evaluación pre - tratamiento, estadificación y tratamiento quirúrgico.

Previo al tratamiento, la exploración general física y pélvica completas deben de ser realizadas, con particular atención al tamaño y movilidad del útero y la presencia de masas extrauterinas o ascitis, así como la búsqueda de metástasis ganglionar. Los exámenes de laboratorio y estudios de imagen deben de ser seleccionados de acuerdo al tratamiento planeado.

Estudios de imagen: Los estudios de imagen de la pelvis o abdomen para valorar la invasión miometrial o compromiso cervical son innecesarios si la estadificación quirúrgica está planeada, sin embargo la resonancia magnética nuclear, es el mejor estudio de imagen para detectar afección miometrial,

cervical y metástasis ganglionar (23,24). Debe de realizarse una radiografía de tórax como parte de la valoración inicial.

Estatificación y tratamiento quirúrgico primario:

El carcinoma endometrial es estadificado quirúrgicamente de acuerdo al Sistema de Clasificación de la FIGO/TNM 2010 TABLA 1(25,26)

TABLA 1. Clasificación de la FIGO/TNM

Estadio	
I	El tumor se encuentra confinado al cuerpo uterino.
IA	Ninguna o menos de la mitad de invasión al miometrio.
IB	La invasión es igual o mayor que la mitad del miometrio.
II	El tumor invade el estroma del cuello uterino pero no se extiende más allá del útero.
III	Diseminación local o regional del tumor.
IIIA	El tumor invade la serosa del cuerpo uterino u ovario.
IIIB	Compromiso vaginal o del parametrio.
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos de la pelvis o para aórticos.
IIIC1	Nódulos pélvicos positivos.
IIIC2	Ganglios linfáticos para aórticos positivos con ganglios linfáticos pélvicos positivos o sin estos.
IV	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal o hay metástasis a distancia.
IVA	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal.
IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intra abdominal o ganglios

Estadio	
	linfáticos inguinales.

El tratamiento quirúrgico solo, es curativo para mujeres con bajo riesgo (histología endometroide, grado 1-2, estadio IA y sin factores de riesgo para persistencia o recurrencia de la enfermedad).

Estadificación quirúrgica: La histerectomía extrafacial con salpingooforectomía bilateral más disección de ganglios pélvicos y para aórticos es el procedimiento estándar para la estadificación (27), como con otras neoplasias ginecológicas malignas, la estadificación completa incluye biopsia de áreas sospechosas de metástasis y citología peritoneal, sin embargo estos no son parte de la estadificación establecida por la FIGO.

La citorreducción es práctica en caso de metástasis evidente, la omentectomía es frecuentemente realizada en pacientes con neoplasia histológica serosa o de células claras, la disección y muestreo de nódulos linfáticos pélvicos y para aórticos sospechosos es realizada selectivamente mediante palpación de los mismos.

Evaluación macroscópica intraoperatoria: La pieza quirúrgica debe ser abierta en el quirófano y analizada macroscópicamente para evaluar la extensión de la enfermedad, la cual proveerá datos acerca de la extensión de la enfermedad y de la necesidad de extender la estadificación quirúrgica, lo cual tiene impacto en el tratamiento coadyuvante.

Evaluación de ganglios pélvicos: Uno de los factores pronósticos más importantes para el carcinoma endometrial es la presencia de enfermedad extrauterina, particularmente la metástasis de los ganglios pélvicos y para aórticos. El enfoque en la evaluación de los ganglios linfáticos es controversial, en especial en mujeres en estadios tempranos.

Prevalencia y factores de riesgo para metástasis ganglionares: La afección linfática depende del grado histológico y estadio del tumor. El riesgo es de 3 - 5% en pacientes con tumores bien diferenciados con invasión superficial, mientras que en tumores pobremente diferenciados histológicamente e invasión profunda es de 20%.(28,29)

En resumen, la presencia de cualquiera de las siguientes variables indica alto riesgo de metástasis ganglionar incluso en estadio I de la enfermedad, por lo tanto la presencia de cualquiera de las siguientes presentaciones sugiere beneficio para la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos:

- Histología serosa, células claras o alto grado.
- Invasión miometrial 50 %.
- Diámetro del tumor (≥ 2 cm de diámetro o aquel tumor que ocupa la cavidad endometrial).

Anatomía de ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos

De acuerdo con el manual de procedimientos quirúrgicos ginecológicos oncológicos, la disección incluye remover tejido linfático de la mitad proximal de la arteria y venas iliacas y la mitad distal de la grasa anterior del músculo y nervio obturador, remover desde los ganglios iliacos circunflejos hasta la mitad distal de la arteria iliaca externa incrementa el riesgo de linfedema (30).

La disección de ganglios para aórticos consiste en la resección de tejido ganglionar distalmente a la vena cava, del nivel de la arteria mesentérica inferior a la mitad derecha de la arteria iliaca común (31) y entre la aorta y el uréter izquierdo hasta la arteria mesentérica inferior, a la mitad izquierda de la arteria común izquierda. Algunos cirujanos expertos extienden la disección de ganglios para aórticos superiormente al nivel de las venas renales (32).

Las cadenas ganglionares que se evalúan en la estadificación del carcinoma endometrial incluyen las cadenas izquierdas y derechas para aórticas y en la pelvis, la cadena ganglionar común derecha e izquierda, cadenas internas y externas iliacas y obturadoras.

Controversia en la evaluación de los ganglios linfáticos: Existe controversia entre el muestreo de ganglios pélvicos y para aórticos o la disección linfática completa. (33,34) El estado de los ganglios pélvicos y para aórticos debe ser evaluado intraoperatoriamente en todos los pacientes, tal y como lo aconseja el sistema de estadificación quirúrgico y patológico de la FIGO. (35, 36)

Evaluación de los ganglios para aórticos: Los ganglios para aórticos pueden resultar positivos en ausencia de ganglios pélvicos positivos (37,38). Algunos estudios sugieren que la disección linfática completa de los ganglios para aórticos se asocia con beneficio en mujeres con enfermedad de riesgo intermedio – alto. La supervivencia a 8 años fue significativa en la combinación de disección linfática completa de ganglios pélvicos y para aórticos comparado con la disección linfática completa de ganglios pélvicos sola en mujeres con riesgo intermedio – alto (84% vs 69%), pero no para mujeres con bajo riesgo (94% vs 93%), lo que significa que el potencial beneficio asociado con disección completa de ganglios linfáticos para aórticos se incrementa en tumores de alto grado.

Muestreo linfático vs resección linfática: El muestreo de ganglios linfáticos difiere de la linfadenectomía con el objetivo de obtener una muestra representativa para biopsia, mientras que en la linfadenectomía la meta es remover todo el tejido ganglionar linfático en una distribución anatómica específica. Cuando el muestreo de ganglios pélvicos es realizado, los estudios sugieren que los pacientes en los que se obtuvieron múltiples muestras tienen mejor supervivencia comparado con aquellos en los que se practicó muestreo limitado o no muestreo del todo (39).

Basado en esto parece razonable concluir que se obtiene mayor información pronóstica cuando la cantidad de los ganglios linfáticos obtenidos es mayor.

La cirugía limitada a la histerectomía abdominal + salpingooforectomía bilateral, con palpación y muestreo de los ganglios linfáticos en mujeres con grado 1 - 2 de la enfermedad en estadio IA o IB está recomendada por algunos expertos (40,41,42) y tiene una sobrevida de 90% a cinco años (43,44), sin embargo la palpación de los ganglios linfáticos no es un método sensible para detectar metástasis, esto ha sido reportado en un estudio en el cual menos de 10% de los ganglios han reportado positivos en pacientes con carcinoma endometrial con importante involucro ganglionar (45). Este abordaje limitado para la enfermedad en estadios tempranos es respaldado por 2 grandes estudios aleatorios y un estudio retrospectivo de cohorte (46,47,48), el ensayo ASTEC, no encontró beneficio en la supervivencia de la estadificación con linfadenectomía pélvica vs no linfadenectomía pélvica en mujeres consideradas preoperatoriamente a tener enfermedad en estadio I (49). Como nota, en el grupo en el cual no se realizó linfadenectomía los ganglios sospechosos fueron removidos.

Sin embargo, este ensayo no proporciona información con respecto a la utilidad de la disección linfática ganglionar pélvica para guiar el tratamiento después de la cirugía, ya que los pacientes en la segunda fase del ensayo fueron tratados sin tener en cuenta el estado de los ganglios linfáticos. Además ya que todos los pacientes se sometieron a palpación y muestreo de ganglios para aórticos, no aborda el beneficio de la disección linfática ganglionar para aórtica.

Las mujeres que no se someten al menos al muestreo de ganglios pélvicos y para aórticos al momento de la cirugía son incompletamente estadificadas quirúrgicamente.

Algunos expertos determinan que el muestro ganglionar linfático debe ser realizado en todas las mujeres con cáncer endometrial y no efectuar disección ganglionar linfática pélvica y para aórtica. Cuando se realiza este abordaje, todos los ganglios sospechosos clínicamente son muestreados, pero en ausencia de ganglios sospechosos debe realizarse un muestreo representativo (no aleatorio). El beneficio de este abordaje es que proporciona información acerca del estado de los ganglios mientras que disminuye la morbilidad asociada al procedimiento. En particular algunos expertos sugieren que la morbilidad asociada con la disección ganglionar linfática completa sobrepasa los beneficios cuando la posibilidad de enfermedad ganglionar es muy baja, como en los estadios I de bajo riesgo de la enfermedad (49).

El linfedema de la extremidad inferior y la celulitis son los primeros eventos asociados con disección ganglionar linfática pélvica y para aórtica, el riesgo de linfedema varía ampliamente de 5 - 38 %, parece aumentar con un mayor número de ganglios removidos (10) y con la radioterapia adyuvante.

Se sugiere la disección linfática completa y la disección extendida de ganglios para aórticos en lugar de muestreo selectivo de ganglios. Debido a la importancia de afección linfática para estadificar y tomar decisiones

terapéuticas, la valoración de los ganglios pélvicos es realizada con éxito en cirujanos experimentados.

La resección completa de los ganglios linfáticos en todos los pacientes es recomendada por otro grupo de expertos, debido a que suponen que el muestreo pudiera dejar ganglios positivos no detectados, lo cual no identificaría pacientes que podrían beneficiarse con terapia adyuvante (50,51).

Biopsia de ganglio centinela: Un meta análisis reportó una sensibilidad de un 93% en la detección de ganglios linfáticos con metástasis en pacientes con carcinoma endometrial (52). De acuerdo a la hipótesis de esta técnica, las células tumorales migran del tumor primario e invaden uno o algunos ganglios linfáticos (ganglio centinela) antes de involucrar el resto. La administración de colorante o marcadores peritumorales permite la identificación del ganglio centinela en la mayoría de los pacientes y esto refleja el estado de los ganglios linfáticos restantes regionales.

El sitio de inyección del marcador es controversial (53,54), algunos estudios han evaluado la inyección cervical subserosa o por histeroscopia guiada por inyección endometrial (55,56). Sin embargo se demostró que la aplicación peri cervical se asoció con un alto índice de detección del ganglio centinela, caso contrario a la administración endometrial guiada por histeroscopia. No existe consenso acerca de dicha administración y se necesitan nuevos estudios para evaluar si es clínicamente útil el ganglio

centinela, además el lugar de inyección y el mapeo ganglionar (57). Esta técnica sigue en investigación (58).

Preservación de la fertilidad (59,60): las mujeres con deseo de la fertilidad y estadio I, carcinoma endometrial grado I, son candidatas a recibir terapia con progestágenos. Una evaluación previa detallada es necesaria para confirmar si la lesión es de bajo grado y estadio bajo. Una consideración de importancia es que las presentaciones de alto riesgo se presentan en los especímenes quirúrgicos en los cuales se presumía enfermedad de bajo riesgo.

Abordaje al tratamiento coadyuvante del carcinoma endometrial:

El tratamiento del cáncer endometrial posterior a la estadificación quirúrgica se basa en el riesgo de recaída y persistencia de la enfermedad, lo cual es definido por el estadio al momento del diagnóstico y la presencia de factores pronósticos.

Estadificación de riesgo y tratamiento (61,62):

- **Bajo riesgo:** Cáncer endometrial Grado 1 o 2 de diferenciación, estadio IA, no existe evidencia que demuestre beneficio de terapia adyuvante en

estos pacientes, la probabilidad de recurrencia en este grupo es muy baja después del tratamiento quirúrgico.

- **Riesgo intermedio:** Cáncer confinado al útero pero que invade el miometrio en más de 1/3 (estadio IA o IB) o invasión al estroma cervical (estadio II), Grado 2 o 3 de diferenciación o la presencia de invasión angiovascular.
- **Riesgo alto intermedio:** Está basada en una combinación de edad y número de factores pronósticos presentes (1.- invasión miometrial mayor de 1/3, 2.- estadio II, 3.- Grado 2 - 3 de diferenciación o la presencia de invasión angiovascular)
 1. Pacientes de cualquier edad con los 3 factores de riesgo.
 2. Pacientes 50 – 69 años con 2 factores de riesgo.
 3. Pacientes 70 años con 1 factor de riesgo.

Estos pacientes tienen incrementado el riesgo de recaída loco regional en presencia de factores de alto riesgo, pero tienen bajo riesgo de metástasis a distancia, se benefician con radioterapia post operatoria como se describe en el estudio GOG 249 del Grupo de Ginecología Oncológica a base de radioterapia pélvica o braquiterapia vaginal más carboplatino y paclitaxel.

- **Alto riesgo:** Pacientes en estadio III independientemente de la histología o grado de diferenciación, carcinoma uterino seroso o carcinoma uterino de células claras en cualquier estadio.

Debido al alto riesgo de recaída y muerte por cáncer endometrial se debe administrar quimioterapia adyuvante. Aunque el régimen y el rol de la radioterapia tienden a aumentar la supervivencia, esta no está bien definida. Estos pacientes son candidatos para el régimen establecido en el estudio GOG 258 del GOG (carboplatino y paclitaxel) con o sin cisplatino y radioterapia.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo:

La prevalencia de la afectación ganglionar en los estadios tempranos en cáncer de endometrio es menor que en los estadios avanzados.

B) Hipótesis Nula:

La prevalencia de la afectación ganglionar en los estadios tempranos de cáncer es mayor que en los estadios avanzados.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

General:

Conocer la prevalencia de la afectación ganglionar en los diferentes estadios de cáncer de endometrio.

Particulares:

1. Demostrar la afectación ganglionar en los diferentes estadios clínicos de cáncer de endometrio.
2. Definir la afectación ganglionar en los diferentes grupos de riesgo de pacientes.
3. Identificar el comportamiento de las comorbilidades de la población en estudio.
4. Conocer la morbilidad quirúrgica.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de cohorte, transversal, comparativo, retrospectivo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Enero 2012 a Diciembre 2013.

Se incluyeron pacientes de cualquier edad con diagnóstico de cáncer endometrial, a quienes se les hubiera realizado biopsia y corroborado por histopatología, con expediente clínico completo. Se excluyeron pacientes con tratamiento quirúrgico previo fuera de este hospital y con comorbilidades contraindicantes de la cirugía estadificadora de endometrio. Se eliminaron pacientes intervenidas por distinto abordaje a la vía abdominal.

Las variables fueron edad, comorbilidades, diagnóstico, tipo histológico, grado de diferenciación histológica, estadio clínico, profundidad de invasión miometrial, metástasis ganglionar pélvica y/o para aórtica, invasión angiolinfática, citología peritoneal, complicaciones trans - post operatorias y tiempo de estancia intra hospitalaria.

La muestra fue calculada a conveniencia del investigador. Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico IBM SPSS v.17. Para las

variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva y para comparar las cualitativas continuas se realizó prueba de T de Student y para las variables dicotómicas prueba de X².

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Respecto a la población en estudio se incluyeron un total de 31 pacientes, de las cuales se eliminó una paciente, encontrando una media de edad de 55.6 años al momento del mismo, esto con una variabilidad en la base en relación al promedio de 10.7 años. Las principales comorbilidades reportadas fueron: hipertensión arterial en 16 pacientes (52.8 %), diabetes mellitus en 13 pacientes (42.9 %) y obesidad mórbida en tres pacientes (9.9 %).

Histología

El tipo histológico encontrado en las piezas quirúrgicas analizadas fue endometroide en 19 pacientes (63.3 %) de los cuales una paciente presentó metástasis ganglionar y no endometroide en 11 pacientes (36.7 %) con una paciente con metástasis ganglionar, contrastando los resultados con ausencia o presencia de metástasis ganglionar con X^2 de Pearson, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2), presentando una distribución, lo cual pudiera asociarse a un comportamiento menos agresivo de los diferentes tipos histológicos.

Tabla 2. Tipo histológico vs metástasis ganglionar

Variable TIPO HISTOLÓGICO		Metástasis ganglionar		P
		Negativa	Positiva	
ENDOMETROIDE	NO	18	1	0.68
ENDOMETROIDE		10	1	

Grado de diferenciación histológico

El grado de diferenciación histológico predominantemente encontrado fue el G2 en 21 pacientes (70%), presentando metástasis ganglionar una paciente (4.7 %). El grado histológico G3 se observó en 9 pacientes (30%), de las cuales una presentó metástasis ganglionar (33.3 %). Al contrastar los resultados de pacientes con y sin metástasis mediante el Test exacto de Fisher para tablas 2 x 2, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Esto evidencia el hecho de que el número de pacientes con grado de diferenciación (G3) es menor, indicando que el padecimiento es detectado en un tiempo intermedio dentro de la historia natural de la enfermedad, de lo cual se puede predecir un comportamiento menos agresivo de esta neoplasia o la búsqueda de atención y diagnóstico tempranos para el padecimiento.

Invasión miometrial y metástasis ganglionar

En el análisis histopatológico se reportaron 14 pacientes con invasión miometrial 50 % (46.6 %), encontrando ganglios linfáticos positivos en dos pacientes, 16 pacientes con invasión miometrial 50 % (43.3%). Se analizaron los resultados obtenidos entre las pacientes con invasión miometrial o 50 %, con ausencia o presencia de metástasis ganglionar. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3) entre las pacientes que presentaban o no metástasis ganglionar, estableciendo como riesgo identificable de metástasis ganglionar la invasión miometrial 50 %, independientemente del tipo de grado de diferenciación y tipo histológico.

Tabla 3. Invasión miometrial y metástasis ganglionar

Variable		Metástasis ganglionar		P
		Negativo	Positivo	
Invasión Miometrial	50 %	12	2	0.019
	50 %	18	0	

Invasión angiolinfática vs metástasis ganglionar

Se presentaron ocho casos (26.6 %) con invasión angiolinfática, dos (33.3 %) tenían ganglios linfáticos positivos, estableciendo una diferencia

estadísticamente significativa entre las pacientes que presentaban o no metástasis (Tabla 4). La asociación entre la invasión angiolinfática y la metástasis ganglionar, quizá favorece la diseminación de las células tumorales vía linfática. Cabe mencionar que la citología peritoneal fue negativa en el 100 % de los casos.

Tabla 4. Invasión angiolinfática vs metástasis ganglionar

		Metástasis ganglionar		P
		Negativo	Positivo	
Variable Invasión Angiolinfática	Negativa	22	0	0.015
	Positiva	8	2	

Morbilidad quirúrgica

De la población en estudio, tres pacientes (10%) tuvieron complicaciones trans y postoperatorias, ya que dos presentaron dehiscencia de herida quirúrgica (66.6 %) además de metástasis ganglionar en ambos casos, estableciendo una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 5) entre las pacientes que presentaban o no metástasis respecto a las complicaciones trans y post operatorias, lo cual podrías atribuirse a la metástasis ganglionar, sin embargo en tales pacientes el tiempo quirúrgico prolongado en la disección ganglionar es un factor de riesgo independiente de las comorbilidades y la

metástasis ganglionar para presentar tal complicación. Una paciente presentó lesión de la arteria iliaca externa (33.3 %), siendo este evento asociado a la obesidad mórbida de la paciente, condicionando dificultades en la técnica quirúrgica.

Tabla 5. Complicaciones trans-post operatorias vs metástasis ganglionar.

Variable	Metástasis ganglionar		P
	Negativo	Positivo	
COMPLCACIONES TRANS - POST OPERATORIAS			
NEGATIVA	27	0	0.007
POSITIVA	3	2	

Estadio clínico y metástasis ganglionar

Se incluyeron un total de 30 pacientes, 2 pacientes correspondiente al 6.7 % presentaron metástasis ganglionar. La estadificación quirúrgica definitiva reportó 15 pacientes EC IA (50 %), nueve pacientes EC IB (30%), una paciente EC II (3.3%), dos pacientes EC IIIA (6.7 %) de las cuales una paciente presentó invasión ganglionar, una paciente EC IIIB (3.3%), una paciente EC IIIc2 (3.3%) con invasión ganglionar y una paciente EC IVB (3.3%) sin afección ganglionar demostrada por histopatología.

Se observó una diferencia altamente significativa referente a la relación entre el estadio clínico y la metástasis ganglionar (Tabla 6). Con estos

resultados observamos, que en el caso de la paciente con estadio clínico IIIA, el reporte definitivo de anatomía patológica fue un adenocarcinoma de endometrio de tipo endometroide moderadamente diferenciado (G2) que infiltra y perfora la serosa y se extiende hasta el endocérvix evidenciado previamente por imagen.

En la paciente con el estadio clínico IIIc2 el reporte definitivo de anatomía patológica fue de un adenocarcinoma de endometrio poco diferenciado (G3), extendido hacia cérvix y que perfora la serosa a nivel de cérvix posterior, con extensión a oviductos derecho e izquierdo, infiltrando el ovario derecho de igual manera, evidenciado previamente mediante estudios de imagen.

La paciente con el estadio clínico más avanzado (EC IVB) no presentó involucro ganglionar, sin embargo se evidenció metástasis microscópica a epiplón, correspondiendo el grado de diferenciación histológico al G3, evidenciando un comportamiento más agresivo y mayor riesgo de metástasis a distancia, incluso sin invasión ganglionar previa, como podría esperarse en la historia natural de la enfermedad.

Tabla 6. El estadio clínico y la metástasis ganglionar

Variable	ESTADIO CLINICO	Metástasis Ganglionar		P
		Negativa	Positiva	
	IA	15	0	0.001
	IB	9	0	
	II	1	0	
	IIIA	2	1	
	IIIB	1	0	

IIIc2	1	1
IVB	1	0

Riesgo de recurrencia y metástasis ganglionar

De las participantes, 11 pacientes fueron clasificadas de bajo riesgo (36.7 %), ocho pacientes de riesgo intermedio (26.7 %), seis pacientes de riesgo alto – intermedio (20 %) y cinco pacientes alto riesgo (16.7 %), de las cuales dos pacientes (40 %) presentaron metástasis ganglionar. Se analizaron las variables cualitativas independientemente para cada grupo de riesgo de recurrencia y metástasis ganglionar, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.013$) (Tabla 7). Las pacientes con metástasis ganglionar se clasifican dentro del grupo de alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y representan el 40% del mismo, el 60 % pertenece a pacientes con criterios independientes a la metástasis como estadio clínico III o tumores histológicos no endometrioides, con este resultado y lo encontrado respecto a la predicción de metástasis según los hallazgos de imagen, se puede definir previo al tratamiento quirúrgico pacientes que pertenezcan a este grupo, lo cual podría brindar beneficio a las pacientes que son sometidas a terapias adyuvantes previo o no son candidatas a tratamiento quirúrgico, según el régimen establecido en el estudio GOG 258 del GOG a base de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) con o sin cisplatino y radioterapia.

Tabla 7. Riesgo de recurrencia en relación a metástasis ganglionar

Variable	Metástasis Ganglionar		P	
	Negativa	Positiva		
GRUPOS DE RIESGO DE METÁSTASIS GANGLIONAR	BAJO	11	0	0.013
	INTERMEDIO	8	0	
	ALTO –			
	INTERMEDIO	6	0	
	ALTO –			
	INTERMEDIO	3	2	

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona información acerca de la prevalencia de afectación ganglionar en las pacientes sometidas a cirugía estadificadora de endometrio FIGO 2010 en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2013.

En la literatura se reporta una prevalencia de metástasis de 3 - 5 % en pacientes con tumores bien diferenciados e invasión superficial (28,29). En la población en estudio las dos pacientes con metástasis ganglionar no presentaron tales características, por lo tanto el riesgo de encontrar involucro ganglionar fue de 0%, lo que es menor a lo reportado por dichos autores.

Por otra parte, otros estudios refieren una prevalencia de 20% en tumores pobremente diferenciados histológicamente e invasión profunda (28, 29). Al realizar la estadificación quirúrgica definitiva y analizar las distintas

variables en la población en estudio, las pacientes que presentaron metástasis corresponden a los estadios clínicos EC IIIA y EC IIIc2 presentando tumores pobremente diferenciados histológicamente con invasión profunda, con lo cual se determinó que la prevalencia de afectación ganglionar fue del 6.7 %, lo que podría corresponder al comportamiento menos agresivo de esta neoplasia en nuestra población, ya que se ha descrito que aunque las mujeres hispanas y asiáticas sufren de este padecimiento con más frecuencia, la mortalidad se da mayormente en pacientes de raza negra, comparativamente con las pacientes de raza blanca (6).

Junto a esto, los casos tratados en el presente estudio observaron en su mayoría bajo riesgo de recurrencia vs solo 5 pacientes alto riesgo (16.7 %), 2 de ellas con metástasis ganglionar. Los estudios encontrados se enfocan a pronósticos y tratamientos según la clasificación de riesgo de los pacientes, ya que el hallazgo de metástasis ganglionar es uno de los factores pronósticos para el carcinoma endometrial (28, 29). La ventaja de éste estudio respecto a los encontrados en la literatura en la población mexicana (58) es que no solo se hace referencia en los resultados a la estadificación quirúrgica definitiva, ya que en la presente investigación también se describe la presencia de metástasis por estadios clínicos además de agruparse las pacientes en los diferentes grupos de riesgo de recurrencia de la enfermedad, según los criterios establecidos por la FIGO, lo cual sería de gran ayuda en investigaciones futuras para determinar la sobrevida de estas pacientes con base a los esquemas adyuvantes determinados por el GOG a base de quimioterapia y radioterapia.

Respecto a las características de la población y el comportamiento de las comorbilidades, se encontró que la media de edad al momento del diagnóstico fue de 55.6 años y las principales comorbilidades reportadas fueron mayormente la hipertensión arterial seguida de diabetes mellitus y obesidad mórbida, todos estos factores de riesgos ya plenamente identificados (12), sin embargo existe la falta de campañas de salud o estudios de tamizaje basados en dichos factores buscando fomentar el diagnóstico temprano dentro de la historia natural de la enfermedad, para mejorar las tasas de sobrevida y pronóstico, siendo esta información potencialmente explotable por el campo de salud pública y medicina preventiva.

Cabe aclarar que la desventaja de nuestra investigación estriba en que no proporciona información con respecto a la utilidad de la disección linfática ganglionar respecto a la sobrevida después de la cirugía, ya que no se registró el seguimiento de las pacientes con tratamiento adyuvante.

De la población en estudio, las pacientes con dehiscencia de la herida quirúrgica presentaron además de metástasis ganglionar, tiempos quirúrgicos prolongados, lo cual podría atribuirse a este último factor debido a que el tiempo quirúrgico mayor a 2 horas predispone contaminación y desvitalización de los tejidos y es un factor de riesgo independiente de la disección, metástasis ganglionar y condiciones clínicas del paciente, para presentar tal complicación (63).

Respecto a la paciente que presentó lesión de la arteria iliaca externa, este evento estuvo asociado a la obesidad mórbida de la paciente, condicionando dificultades en el abordaje y la técnica quirúrgica, tomando en

cuenta que la mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio presentan esta condición hay que considerarlo como factor de riesgo asociado al procedimiento.

Ya que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las complicaciones trans y post operatorias, en relación con la incidencia o no de metástasis ganglionar, algunos autores sugieren que la morbilidad asociada con la disección ganglionar linfática completa sobrepasa los beneficios cuando la posibilidad de enfermedad ganglionar es muy baja, como en los estadios I de bajo riesgo de la enfermedad (49), esto respaldado con el bajo involucro ganglionar (0%) encontrado en nuestra población en estudio.

Mientras que otros expertos determinan que el muestreo ganglionar linfático debe ser realizado en todas las mujeres con cáncer endometrial y no diseccionar ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos (33,34). Cuando se realiza este abordaje, todos los ganglios clínicamente sospechosos son muestreados, sin embargo en ausencia de ganglios sospechosos debe realizarse un muestreo representativo (no aleatorio). El beneficio de este abordaje es que proporciona información acerca del estado de los ganglios mientras que disminuye la morbilidad asociada al procedimiento (33,34).

Este abordaje limitado para la enfermedad en estadios tempranos es respaldado por 2 grandes estudios aleatorios y un estudio retrospectivo de cohorte (47, 48, 49), el ensayo ASTEC no encontró beneficio en la supervivencia de la estadificación con linfadenectomía pélvica vs no linfadenectomía pélvica en mujeres consideradas preoperatoriamente a tener enfermedad en estadio I (49).

Con los datos obtenidos de un 6.7 % de metástasis ganglionar y un 10 % de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico en la población en estudio, parecería razonable omitir la disección ganglionar linfática durante la cirugía estadificadora y no someter a las pacientes a dicho riesgo, realizando solamente la cirugía estadificadora completa en pacientes con grado de diferenciación histológica G3 y sospecha o evidencia de invasión miometrial mayor al 50 % por imagen, sin embargo éstas pacientes quedarían estadificadas incompletamente fuera de las guías establecidas por la FIGO.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo permiten concluir que la afectación ganglionar se presentó en el 6.7% de la población en estudio con tumores pobremente diferenciados histológicamente e invasión profunda, además el riesgo de encontrar involucro ganglionar en la población en estudio fue de 0% en pacientes con invasión superficial y tumores bien diferenciados.

Los estadios clínicos que reportaron metástasis ganglionar fueron los EC IIIA Y IIIC, ambos mostraron sospecha o evidencia previa de invasión miometrial mayor al 50 % por imagen corroborado por histopatología, respecto a la paciente con el estadio clínico más avanzado (EC IVB) se evidenció metástasis microscópica a epiplón, sin invasión ganglionar previa, como podría esperarse en la historia natural de la enfermedad.

Las pacientes con metástasis ganglionar en este estudio se encontraron en estadio clínico III, englobando a estas pacientes en el grupo de alto riesgo de recurrencia de la enfermedad, sin importar el grado de diferenciación histopatológico, tipo histológico o metástasis ganglionar, poniendo en evidencia la importancia de la estadificación quirúrgica completa, o el planteamiento quirúrgico adecuado con los hallazgos obtenidos en la valoración pre operatoria y las condiciones clínicas de la paciente.

Se encontró que las comorbilidades asociadas fueron predominantemente hipertensión y diabetes mellitus las cuales están estrechamente relacionadas con la obesidad.

Las complicaciones trans – postoperartorias reportadas, fueron la dehiscencia de herida quirúrgica y lesión de la arteria iliaca externa, encontrandose asociadas principalmente al tiempo quirúrgico prolongado en la disección ganglionar, dificultades en el abordaje y la técnica quirúrgica secundario a obesidad mórbida y son factores de riesgo independientes a la metástasis para las complicaciones mencionadas.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- (2) Diagnostico y tratamiento del cáncer de endometrio, México: Secretaria de Salud, 2010 Guías de practica clinica CENETEC 2010 (IMSS-478-11 evidencias y recomendaciones) disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/478_GPC_CxncerEndometrio/GER_Cxncer_de_Endometrio.pdf
- (3) Incidence/mortality data Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- (4) Prevalence data
Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
- (5) DALYs Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
- (6) World cancer research fund international. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. http://www.wcrf.org/cancer_statics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.php (Accessed on January 30, 2013).

- (7) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
- (8) Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
- (9) Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *ObstetGynecolSurv* 2004; 59:368.
- (10) Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
- (11) 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; 106:413.
- (12) Parazzini f, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti a, Francheschi S, So, Role of reproductive factor son the risk of endometrial cancer. *International Journal of Cancer* 1998; 76(6):784
- (13) Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cáncer* 2009; 9:460.
- (14) 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; 106:413.
- (15) Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:717.
- (16) Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9.
- (17) Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105:801.
- (18) Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial

cancer. *ObstetGynecol* 1995; 86:38.

- (19) Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:119
- (20) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488.
- (21) Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:160.
- (22) Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:558.
- (23) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.
- (24) Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012; 262:530.
- (25) American Joint Committee on Cancer. Corpus Uteri. In: *AJCC Staging Manual*, 7th, Springer, New York 2010. p.403.
- (26) Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
- (27) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J GynaecolObstet* 2009; 105:103.
- (28) Benedet JL. Editorial. *Int J GynaecolObstet* 2000; 70:207. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
- (29) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.

- (30) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
- (31) <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>.
- (32) Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, et al. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *GynecolOncol* 2008; 111:418.
- (33) Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *GynecolOncol* 2007; 104:222.
- (34) Russell AH. Forwards through the rear-view mirror. *Gynecol Oncol* 2009; 115:1.
- (35) Benedet JL. Editorial. *Int J GynaecolObstet* 2000; 70:207.
- (36) Larson DM, Johnson KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993; 51:345.
- (37) Yaegashi N, Ito K, Niikura H. Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *Int J ClinOncol* 2007; 12:176
- (38) Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009; 115:236.
- (39) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29.
- (40) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
- (41) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107:1823
- (42) Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstagedendometrioid uterine cancer. *GynecolOncol* 2007; 106:282.
- (43) Pierga JY, Dieras V, Paraiso D, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil: a phase II study. *Gynecol Oncol* 1996; 60:59.

- (44) Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:905.
- (45) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
- (46) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
- (47) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107:1823.
- (48) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1707.
- (49) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
- (50) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
- (51) Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, 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; 103:714.
- (52) Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011; 123:522.
- (53) Frumovitz M, Levenback CF. Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1815.
- (54) Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23:8.
- (55) Frumovitz M, Levenback CF. Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1815.

- (56) Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *CurrOpinObstetGynecol* 2011; 23:8.
- (57) Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *CurrOpinObstetGynecol* 2011; 23:8.
- (58) Frumovitz M, Levenback CF. Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann SurgOncol* 2008; 15:1815.
- (59) GundersonCC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma; a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125;477.
- (60) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility – sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a Systematic review for endometrial cancer and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:266.e1
- (61) Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* 2010; 116;399.
- (62) Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006: 103-87.
- (63) Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Rüdén H, Gastmeier P. Reduction of Surgical Site Infection Rates Associated With Active Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1347-1351

CAPITULO X

ANEXOS

Copia de carta de aceptación del comité de ética



DR. EMILIO MODESTO TREVIÑO SALINAS
Investigador principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente -

Estimado Dr. Treviño:

Les informo que nuestro Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha evaluado y aprobado el proyecto de investigación titulado: "Prevalencia de afectación ganglionar en estadios tempranos de cáncer de endometrio", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave GI13-016. Participando además el Dr. med. Donato Saldivar Rodriguez, Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez, Dra. Sci. Geraldina Guerrero González y el Dr. José Miguel Vargas Oyervides como Co-Investigadores.

Le pedimos mantenemos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Atentamente,

"Aere Flamman Veritatis"

Monterrey N.L., 06 de Noviembre del 2013

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]



DR. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Edificio de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina
de la UANL, 20130304
Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguero Paredes 60
Cp. Miras Centrales, 64060 Monterrey, N.L., México
Teléfono: (+52) 829 4150 Ext. 2071 y 2074
Correo Electrónico: svinvestigacion@fu.uanl.mx



CAPITULO XI

RESUMEN CURRICULAR

José Miguel Vargas Oyervides

Candidato para el Grado de

Especialista en Ginecología y Obstetricia

TESIS: PREVALENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN ESTADIOS
TEMPRANOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Saltillo, Coahuila el 9 de junio de 1986, hijo de
Alberto Vargas Alvarado y Gloria Oyervides Ramirez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Grado Obtenido: Médico Cirujano y Partero en 2011