FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis de la efectividad de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer de endometrio.

Analysis of the effectiveness of minimally invasive surgery in the treatment of endometrial cancer.

Autor: Dña. Claudia Butler González
Director/es: Dra. Yolanda Jubete Castañeda, Dr. Jose Estévez Tesouro

Santander, Junio 2020

INDICE

1. RESUMEN 4

2. INTRODUCCIÓN 5

2.1. ANATOMÍA HISTOLOGÍA Y FUNCIÓN DEL ENDOMETRIO 5

2.2. EPIDEMIOLOGÍA 5

2.3. FACTORES DE RIESGO 6

2.3.1. Aumento de estrógenos endógeno 6

2.3.2. Estrógenos exógenos 7

2.3.3. Factores genéticos. 7

2.3.4. Lesiones histológicas 8

2.3.5. Factores protectores 8

2.4. HISTOPATOLOGÍA 8

2.5. HISTORIA NATURAL 9

2.6. DIAGNÓSTICO 10

2.6.1. Clínica 10

2.6.2. Exploración clínica 10

2.6.3. Ecografía vaginal 11

2.6.4. Biopsia de endometrio 11

2.6.5. Histeroscopia 12

2.7. ESTUDIO DE EXTENSIÓN 12

2.7.1. Ecografía vaginal 12

2.7.2. Analítica y marcadores tumorales. 12

2.7.3. TAC abdominopélvico. 12

2.7.4. Resonancia magnética. 12

2.7.5. Otras pruebas 12

2.7.6. Estadiaje 13

2.8. FACTORES PRONÓSTICOS 13

3. TRATAMIENTO 14

3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. 15

3.1.1. Cirugía mínimamente invasiva 15

3.1.2. Papel de la linfadenectomía 16

3.2. RADIOTERAPIA 20

3.3. HORMONOTERAPIA 21

3.4. QUIMIOTERAPIA 22

3.5. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO 23

3.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE 24

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 24

5. OBJETIVOS 25

6. MATERIAL Y MÉTODOS 25

7. RESULTADOS 26

8. DISCUSIÓN 31

9. CONCLUSIONES 33

10. BIBLIOGRAFÍA. 34

1. RESUMEN

El tratamiento y estadiaje definitivo del cáncer endometrial son quirúrgicos, mediante histerectomía total, anexectomía bilateral más linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica, según estadiaje prequirúrgico. Clásicamente el abordaje es por laparotomía, pero actualmente se considera la cirugía mínimamente invasiva (MIS) como la mejor opción.

OBJETIVOS: Comparar los resultados obtenidos mediante laparotomía, laparoscopia y robótica en el tratamiento del cáncer endometrial en el Servicio de Ginecología y Obstetricia HUMV, y comparar estos resultados con los vistos en estudios previos.

METODOLOGÍA: Se analiza retrospectivamente la estancia media, tiempo quirúrgico, complicaciones y número de ganglios obtenidos con MIS frente laparotomía en 163 pacientes seguidas en nuestro servicio. En algunas pacientes se realizó la técnica de biopsia de ganglio centinela (BGC).

RESULTADOS: Se observa concordancia con los resultados de estudios previos, siendo similar la extirpación de ganglios y reduciéndose la incidencia de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria en las pacientes intervenidas por MIS. Sin embargo, se incrementa el tiempo quirúrgico y la tasa de complicaciones intraoperatorias, posiblemente debido a una mayor complejidad técnica.

CONCLUSIÓN: MIS permite una recuperación más rápida, disminuyendo la estancia media a expensas de mayor duración quirúrgica. La BCG podría evitar el 90% de linfadenectomías en pacientes de medio-alto riesgo.

Palabras clave: cáncer de endometrio, cirugía mínimamente invasiva, estancia media, complicaciones.

ABSTRACT

Endometrial cancer treatment and its final staging are surgical, by means of a complete hysterectomy together with a bilateral adnexectomy and, according to presurgical staging, with a pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. Traditionally the approach is by laparotomy but, at present, the Minimally Invasive Surgery (MIS) is considered to be the best choice.

OBJECTIVE: To compare the obtained results by laparotomy, laparoscopy and robotics in the endometrial cancer treatment from the HUMV´s Gynecology and Obstetrics service, and also to compare those to the results obtained from previous studies.

METHOD: The average period of hospitalization, surgical time, complications and number of ganglia obtained with MIS in comparison with laparotomy is retrospectively analysed in the 163 patients followed by our service. The Sentinel Ganglia Biopsy technique (SGB) was performed on some of the patients.

RESULT: It has been observed that it coincides with results from previous studies, being similar the number of ganglia removed, reducing the incidence of postoperative complications and the period of hospitalization in patients operated by MIS. On the

other hand, the surgical time and the rate of intraoperative complications has increased, probably due to a higher technical complexity.

CONCLUSION: MIS allows a faster recovery, reducing the average hospital stay at the expense of a longer surgical time. The SGB could avoid 90 % of lymphadenectomies in medium-high risk patients.

Key words: endometrial cancer, minimally invasive surgery, average period of hospitalization/ average hospital stay, complications.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Anatomía histología y función del endometrio

El endometrio es la mucosa que recubre el interior del útero y consiste en un epitelio simple cilíndrico que forma glándulas y estroma. Es rico en tejido conjuntivo y está altamente vascularizado. Se comporta como un tejido dinámico cuyas células responden a factores hormonales, principalmente estrógenos y progesterona. Presenta alteraciones cíclicas en sus glándulas y vasos sanguíneos durante el ciclo menstrual en preparación para la implantación del embrión humano. Los estrógenos estimulan el crecimiento proliferativo del endometrio sobre todo en la primera fase. La progesterona actúa sobre el endometrio previamente proliferado por los estrógenos, induce cambios secretores del epitelio y de las glándulas, la transformación decidual del estroma y los cambios vasculares típicos del ciclo endometrial. Su función es la de alojar al cigoto o blastocisto después de la fecundación, permitiendo su implantación y posteriormente el desarrollo de la placenta. Con el descenso de estrógenos y progesterona al final de un ciclo ovulatorio normal, el endometrio se desprende dando lugar a la menstruación. Durante la transición a la menopausia el endometrio refleja la situación hormonal, con alteraciones en la proliferación y maduración. Tras la menopausia el endometrio es atrófico debido a la ausencia de estimulación estrogénica.

2.2. Epidemiología

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en el mundo occidental y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. Ocupa el cuarto lugar en incidencia de todos los cánceres en la mujer, tras el cáncer de mama, intestino y pulmón [1]. En nuestro medio se ha comunicado una incidencia de 5,9 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3,1 por 100.000, con una prevalencia a 5 años de 7,6 por 100.000. El riesgo acumulativo de diagnóstico de cáncer de endometrio es de 1,71%[2] . Sólo es responsable del 2 - 4% de las muertes por cáncer. Esto se debe a que aproximadamente el 80% de los cánceres de endometrio están confinados en el útero en el momento del diagnóstico.

En los últimos 30 años se ha producido un aumento en el número de diagnósticos y de la incidencia en una proporción del 1% anual, atribuible a la mayor esperanza de vida y la mayor presencia de comorbilidades, sobre todo la obesidad, diabetes y aumento de la nuliparidad[3], asociado a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad[4]. En España, en el periodo 1988 a 1990 la mortalidad ajustada era de 3.8/100000, y en el periodo de 1992 a 2001 la tasa de mortalidad era de 4,1/100.000.

La incidencia aumenta con la edad de la mujer. El 75% se da en mayores de 50 años (postmenopáusicas), el 20-25% antes de la menopausia, el 3- 5% (4%) en menores de 40 años. La edad promedio es de 61-63 años. La máxima incidencia aparece entre los 55 y 69 años. A los 40 años la incidencia es de 12 casos/100.000, y a los 60 años de 84/100.000.

2.3. Factores de riesgo

La causa más frecuente es un exceso de estrógenos, endógenos o exógenos, no contrarrestado con gestágenos, dando lugar a una hiperplasia endometrial seguida por cáncer. A partir de esto, es posible la prevención y detección temprana de la forma de cáncer de endometrio más frecuente y lento, el tipo I o estrógeno dependiente[5]. Los cánceres de endometrio tipo II no dependen de los estrógenos y suelen ocurrir en endometrios atróficos[6].

Sin embargo, solamente la mitad de las pacientes presentan factores de riesgo identificables. La otra mitad parecen tener bajo riesgo: son delgadas o con peso normal, no tienen historia de exposición a estrógenos exógenos, son perimenopáusicas o son menores de 40 años.

2.3.1. Aumento de estrógenos endógenos

1.- Anovulación.

En la mayoría de las mujeres jóvenes con anovulación crónica (Síndrome de ovario poliquístico) y durante el periodo perimenopáusico existen altos niveles de estrógenos no cíclicos sin oposición de gestágenos, lo que permite la proliferación continuada del endometrio, que puede conducir a hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.

2.- Obesidad

Aumenta el riesgo por la transformación periférica, por acción de la aromatasa del tejido adiposo subcutáneo, de los precursores esteroides tanto ováricos como suprarrenales a estrógenos y la disminución de la SHBG, con lo que aumenta el estrógeno libre circulante[7]. La obesidad en premenopáusicas frecuentemente da lugar a fallo ovulatorio, infertilidad, amenorrea, que resulta en una estimulación estrogénica mantenida sin oposición de gestágenos. Además, se ha comunicado aumento de la mortalidad al aumentar el índice de masa corporal[8] : > 25 Kg/m2 lo duplica y > 30 mg/m2 lo triplica[9]. La inactividad física, alta ingesta calórica y la glucemia elevada son factores de riesgo adicionales[10].

La presencia de obesidad suele ir asociada al desarrollo de otras patologías, que contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma. Dentro de estas comorbilidades se encuentran la diabetes (riesgo relativo de carcinoma endometrial de 1,8) y la hipertensión (riesgo relativo de carcinoma endometrial de 1,5).

3.- Tumores secretores de estrógenos.

Los más frecuentes son los tumores de células de la granulosa, que se asocian con hiperplasia endometrial en el 25-50% de los casos, y con cáncer de endometrio en el 5-10%[11].

4.- Edad de la menopausia y menarquia.

Si la menopausia ocurre en > 53-55 años el riesgo es doble que si se produce antes de los 45 años. La menarquia antes de los 12 años también se considera un factor de riesgo (riesgo 2,4 veces que si aparece después de los 15 años)[12].

5.- Nuliparidad.

Probablemente la causa se relacione más con ciclos anovuladores, con hiperestrogenismo y déficit de progesterona más que con la nuliparidad en sí misma.

2.3.2. Estrógenos exógenos

1. - Estrogenoterapia

El riesgo aumenta con el tiempo de exposición (5,6 veces si el tratamiento fue de 1-5 años, y 13,9 veces si el tratamiento fue de 7 o más años) y la dosis siempre que no se administre al mismo tiempo gestágenos. El riesgo aumentado persiste durante al menos 5 años tras la suspensión, y aumenta tanto si el tratamiento es continuo como interrumpido. La adición de gestágenos reduce la incidencia de cáncer de endometrio, siempre que el tiempo de administración de este sea de 10-12 días /mes como mínimo, y la dosis sea como mínimo de 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona o equivalente en pauta cíclica[13 14].

2.- Tamoxifeno

Actúa como agonista de los estrógenos sobre las células endometriales en mujeres postmenopáusicas, con una asociación clara con la hiperplasia y adenocarcinoma. En premenopáusicas no aumenta el riesgo mientras que en postmenopáusicas el riesgo relativo es de 4,0. Una revisión de la Cochrane del año 2003 estima que 2-3 de cada 1000 mujeres tratadas con TMX desarrollarán cáncer de endometrio. Sin embargo, en casos de cáncer de mama con RE (+), el beneficio en cuanto a la reducción de las recidivas es claramente mayor que el riesgo de cáncer endometrial[15].

2.3.3. Factores genéticos.

En mujeres con familiares de primer grado afectados, el riesgo relativo de cáncer de endometrio es de 1,8 y el riesgo acumulativo a los 70 años es del 3,1% (comparado con menos del 2% para la población general)[16].

El cáncer endometrial es el tumor extracolónico más frecuente en mujeres con síndrome de cáncer colorrectal no polipoide (Síndrome de Lynch II). Las mujeres con Síndrome de Lynch tienen un 40-60% de riesgo vital de desarrollar cáncer de endometrio y cáncer de colon, así como un 9-12% de desarrollar cáncer de ovario[17].

Existen otras alteraciones moleculares relacionadas con el cáncer de endometrio. En aproximadamente el 25% de los casos se detectan mutaciones, y superexpresión del gen supresor p53 y de la oncoproteína HER2/neu. En las pacientes con dichas alteraciones el pronóstico suele ser peor.

2.3.4. Lesiones histológicas

1. Hiperplasias de endometrio. El riesgo de transformación o progresión a carcinoma es bajo para hiperplasia simple y adenomatosa (1,6-4,6%), por el contrario, el riesgo es alto para hiperplasia atípica (del 23 al 52%). Además, existe un alto número de casos con hiperplasia atípica y carcinoma de endometrio concomitante (25-40%), lo cual hace que, excepcionalmente, confiemos en un tratamiento conservador en estos casos[18].

2. Pólipo endometrial: Adenocarcinoma sobre pólipo. Este continúa siendo uno de los puntos más controvertidos. Supone un reto diagnóstico en pacientes asintomáticas, ya que puede pasar desapercibido ante la ecografía, la histeroscopia diagnóstica y la biopsia endometrial. Debido a que malignizan entre un 0 y 4,8% según series, algunos autores abogan por la exéresis de todos los pólipos en postmenopáusicas (sintomáticas o no), mientras otros defienden el seguimiento ecográfico.

3. Adenocarcinoma tras resección endometrial. Hay trabajos que describen la aparición de adenocarcinomas años después de la ablación endometrial, sobre todo si fue realizada con bola rodante, generalmente sobre hiperplasias previas. En función de esto debemos tener precaución de indicar una ablación endometrial en pacientes con múltiples factores de riesgo y si lo hacemos, mejor realizarla con asa, resecando el endometrio y la capa superior del miometrio, incluyendo toda la cavidad uterina, realizando seguimiento posterior de estas pacientes.

2.3.5. Factores protectores

Los anticonceptivos combinados o contraceptivos solamente con gestágenos tomados durante los años de la vida reproductiva durante al menos 12 meses reducen el riesgo de cáncer de endometrio aproximadamente en un 30-50%, y este riesgo persiste después de su interrupción[19].

El acetato de medroxiprogesterona y el DIU de progesterona también reducen el riesgo de desarrollar cáncer[20].

2.4. Histopatología

Histológicamente el cáncer de endometrio se divide en (OMS 2014):

- Carcinoma endometrioide de endometrio (usual y variantes)
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma de celulas claras
- Tumores neuroendocrinos
- Adenocarcinoma mixto
- Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado

A efectos prácticos, por su distinta biología, sus repercusiones pronósticas y terapéuticas se han dividido en tipo I y II (Bockmann, 1983). Los carcinomas endometrioides y sus variantes, se consideran tipo I, y se dividen según el grado histológico en grado 1, 2 y 3 según sean más o menos diferenciados. Los tipos no endometrioides se consideran tipo II (serosos, células claras y carcinosarcomas) y siempre se consideran de alto grado (G3).

- Tipo I. Representan el 80%. Presentan histología endometroide. Este tipo de tumores están bien diferenciados y son superficialmente invasivos. El proceso carcinógeno de este tipo de carcinoma endometrial comienza como una hiperplasia endometrial simple, la cual evoluciona primero a hiperplasia atípica compleja y posteriormente a neoplasia endometrial. El rasgo más característico de este tipo histológico es su asociación a estimulación estrogénica, de forma que una exposición a niveles elevados de estrógenos o bajos de progesterona favorecen el desarrollo de este tumor. Principalmente se puede relacionar con la obesidad, terapia de sustitución hormonal y nuliparidad. Puede aparecer en mujeres premenopaúsicas, estando en estos casos relacionado con otras patologías que cursan con alteraciones de los niveles de estrógenos, como es el síndrome de ovario poliquístico.
- Tipo II. Representan el 10-20% y corresponden a carcinomas con patrones histológicos más agresivos, mal diferenciados y con invasión miometrial en profundidad. Dentro de este grupo podemos encontrar el carcinoma seroso papilar uterino y el tumor de células claras. No presentan antecedente de lesión premaligna, ni son hormono-dependientes (estrógenos). En estos casos suele desarrollarse a partir de un endometrio atrófico, por lo que suelen aparecer en mujeres de edad más avanzada que en el tipo I. Se asocian con frecuencia a alteraciones en la expresión de ciertos genes como mutaciones de p53 o sobre-expresión de HER2/neu. Presentan peor supervivencia a cinco años, en comparación con el tipo I.

2.5. Historia natural

Se admite que la enfermedad comienza por una hiperplasia que puede evolucionar a un adenocarcinoma in situ y posteriormente a un cáncer invasor de endometrio.

El adenocarcinoma de endometrio suele permanecer varios años confinado en el endometrio hasta que comienza la invasión del miometrio, que suele ser lenta por la resistencia del miometrio a ser destruido. Los tumores más indiferenciados suelen penetrar más profundamente. Sólo un 5% rompe la serosa y penetra en cavidad abdominal.

Además de la penetración en el miometrio, se extiende por contigüidad, principalmente al cérvix y a la vagina, menos frecuentemente hacia trompas y ovario, y por vía linfática a ganglios regionales (pélvicos, paraaórticos e inguinales). La afectación ganglionar es más frecuente y precoz en tumores que penetran más en el miometrio y más indiferenciados, lo cual condiciona el tratamiento.

La diseminación por vía sanguínea es mucho menos frecuente y más tardía.

2.6. Diagnóstico

El cáncer de endometrio se basa en el estudio histológico tras la toma de muestra de endometrio a las mujeres susceptibles de padecer un cáncer de endometrio.

El screening poblacional no ha demostrado ser efectivo en el diagnóstico de mujeres asintomáticas con cáncer de endometrio, y no se ha establecido ningún criterio de screening excepto para mujeres con síndrome de Lynch II. En mujeres con predisposición genética o en las que toman tamoxifeno, es importante que tengan consciencia de los signos y síntomas del cáncer de endometrio que puede facilitar la detección temprana. Se recomienda evaluación inicial y exploración física anual. La biopsia endometrial se debe realizar solamente si aparecen los síntomas de sangrado irregular o metrorragia.

2.6.1. Clínica

El sangrado genital anómalo es el signo principal de sospecha que nos debe llevar a descartar una patología neoplásica endometrial, en particular en pacientes postmenopáusicas, o con factores de riesgo asociados.

El síntoma de presentación del cáncer de endometrio suele ser una metrorragia postmenopáusica, pero se debe sospechar un cáncer de endometrio en los siguientes casos:

1. Toda mujer postmenopáusica con hemorragia uterina (pérdida de sangre o flujo rosado en la postmenopausia): sospechar carcinoma de endometrio, aunque sólo el 20% tengan enfermedad maligna.

2. Secreción purulenta por genitales en pacientes de edad avanzada. Mujer postmenopáusica con un piometra.

3. Mujer premenopáusica con pérdidas intermenstruales, periodos menstruales prolongados (menometrorragias), sobre todo si son obesas y con ciclo anovulador.

4. Trastornos menstruales en perimenopáusicas o menstruaciones anómalas y/o abundantes en la perimenopausia (45-55 años).

En etapas más avanzadas de la enfermedad puede encontrarse también dolor pélvico, sensación de masa y/o pérdida de peso brusca.

2.6.2. Exploración clínica

Mediante inspección con espéculo y colposcopio, se puede observar sangre que fluye del orificio cervical externo procedente de cavidad, y se pueden excluir otras causas de sangrado (pólipo cervical, carcinoma de cérvix o proceso vaginal).

El tacto bimanual suele ser poco orientador, habitualmente el útero está aumentado de tamaño, pero no siempre.

2.6.3. Ecografía vaginal

Ante la sospecha clínica, la realización de una ecografía transvaginal, o en su defecto transrectal, nos permite descartar patología orgánica (miomas, pólipos) y medir el grosor endometrial en un corte longitudinal.

En pacientes asintomáticas no se recomienda la realización de ecografía transvaginal. Se han utilizado varios puntos de corte en mujeres postmenopáusicas. Cuanto menor sea el grosor endometrial, menor es la probabilidad de cáncer de endometrio[21]. Actualmente se recomienda utilizar un punto de corte de 3mm para la realización de biopsia endometrial en la paciente postmenopáusica sintomática[22]. Si el grosor endometrial es menor de 3 mm, la posibilidad de que exista un cáncer de endometrio es del 0,7% frente al 10% si es menor de 5mm. En el caso de no disponer de ecografía, en pacientes sintomáticas, se puede optar por realizar biopsia endometrial directamente a la paciente. Esta estrategia no es recomendable de primera elección, pues muchos episodios de metrorragia en postmenopausia se deben a atrofia endometrial.

El grosor del endometrio se mide desde la interfase endometrio-miometrio de la cara anterior hasta la interfase endometrio miometrio de la cara posterior; es decir, el grosor que se mide es doble, el de la cara anterior y el de la cara posterior.

En mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas con tratamiento con estrógenos o con tamoxifeno, no se ha determinado un valor de corte definido para descartar un cáncer de endometrio, por lo que se debe realizar biopsia de endometrio basándose en los datos clínicos de sospecha.

Si ecográficamente el endometrio está engrosado, existen otros datos de sospecha basados en la ecoestructura: Límites irregulares (o ausencia de límite definido entre endometrio y miometrio), ecogenicidad moderada-alta, miometrio de grosor disminuido, no homogéneo, con áreas de distinta ecogenicidad que ocupa toda la cavidad. Existe consenso en que existe un aumento del mapa color y un descenso de los índices de resistencia y pulsatilidad sin que existan unos valores de corte claros.

2.6.4. Biopsia de endometrio

Permite la obtención de una muestra de endometrio para el diagnóstico histológico. Puede obtenerse mediante aspiración, por legrado o por histeroscopia.

La técnica de elección es la biopsia por aspiración tipo cánula de Cornier, que se puede hacer en consulta, de forma ambulatoria. El VPP y VPN de la biopsia ambulatoria es mayor del 90%. Su sensibilidad es del 81%, especificidad del 100%, 100% de VPP y 98% de VPN. La seguridad de la biopsia de endometrio mediante cánula de Pipelle es comparable a la dilatación y legrado en mujeres con metrorragia posmenopáusica[23]. Combinando la biopsia de endometrio y ecografía transvaginal, la sensibilidad aumenta al 100%. Sin embargo, si se realiza la biopsia de endometrio antes de la ecografía, se puede oscurecer la delimitación de un endometrio trilaminar y aumentar falsamente el área de ecogenicidad visualizada. En caso de clínica persistente y ecografía de bajo

riesgo se recomienda realizar histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida o legrado uterino[24].

2.6.5. Histeroscopia

Permite visualizar la localización del tumor, su extensión al cuello, así como la realización de biopsia dirigida para confirmación histológica. Generalmente se reserva para pacientes que continúan con clínica y no se puede explicar con ecografía o resultados histológicos de biopsia de endometrio. Tiene alta seguridad en el diagnóstico, y con una histeroscopia negativa la probabilidad de un cáncer de endometrio es de 0,6%[25].

2.7. Estudio de extensión

Tras el diagnóstico histológico de cáncer de endometrio, y aunque el estadiaje es quirúrgico, se intenta una valoración prequirúrgica para adecuar la radicalidad de la cirugía, teniendo en cuenta además de la extensión de la enfermedad, la edad y comorbilidades de la paciente. Para valorar la extensión miometrial, afectación cervical, ganglionar de órganos adyacentes y a distancia, se utilizan pruebas de imagen sin que exista evidencia clara de la superioridad de ninguna de ellas.

2.7.1. Ecografía vaginal

Además de ser útil en el proceso diagnóstico, ofrece la posibilidad de evaluar el tamaño del tumor, descartar enfermedad ovárica y valorar la invasión miometrial y cervical.

2.7.2. Analítica y marcadores tumorales.

Preoperatoriamente es necesario realizar un perfil hematológico, pruebas de función hepática y renal, y electrolitos séricos. La utilización de marcadores (CEA y CA125) no se recomienda de rutina, pero puede ser útil en etapas avanzadas, en tumores tipo II y en el seguimiento si estaba elevado inicialmente.

2.7.3. TAC abdominopélvico.

No es imprescindible a no ser que se trate de tumores de alto riesgo (indiferenciados, células claras seroso papilar) o en la exploración física se sospeche la existencia de enfermedad extendida (extrapélvica). Es poco útil para la valoración de la infiltración miometrial.

2.7.4. Resonancia magnética.

Se considera el mejor método para valorar la invasión miometrial, tamaño tumoral afectación de órganos y ganglios pélvicos y paraaórticos[26]. La precisión en el diagnóstico del estadio se ha situado entre el 82-92%, mayor que el TAC[27].

2.7.5. Otras pruebas

La gammagrafía ósea, cistoscopia y rectoscopia solamente están indicadas si hay sospecha de metástasis ósea o extensión a vejiga o recto.

2.7.6. Estadiaje

Aunque el estadiaje definitivo es quirúrgico mediante la biopsia y el estudio de extensión, se estadía la enfermedad, lo cual es importante para planificar el tratamiento.

ESTADIOS FIGO 2019

Estadio I*: tumor confinado al cuerpo uterino.

IA*: No invasión o invasión menor del 50% del espesor miometrial.

IB*: Invasión miometrial mayor o igual al 50% del endometrio.

Estadio II*: El tumor invade el estroma cervical.

Estadio III*: Extensión local y/o regional del tumor fuera del útero, pero limitado a la pelvis o retroperitoneo.

IIIA*: Invade la serosa uterina y/o los anejos.

IIIB*: Afectación vaginal y/o parametrial.

IIIC*: Metástasis a ganglios pélvicos y/o paraaórticos y/o peritoneo pélvico.

IIIC1*: Ganglios pélvicos positivos.

IIIC2*: Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos.

Estadio IV*: El tumor invade la mucosa vesical y/o intestinal y/o metástasis a distancia.

IVA*: Invade mucosa vesical y/o intestinal.

IVB*: Metástasis a distancia.

* Pueden ser G1, G2, o G3 (bien, moderado o pobremente diferenciados).

2.8. Factores pronósticos

Los factores más importantes considerados en el pronóstico y en la elección del tratamiento son:

- Estadiaje. Es un factor clave, que resalta la importancia de un estadiaje quirúrgico adecuado.
- Grado histológico. Cuanto más indiferenciado, peor pronóstico y mayor posibilidad de afectación ganglionar.
- Profundidad de invasión miometrial. Relacionado con la afectación ganglionar y por tanto con el estadiaje. En la enfermedad en estadio I, la profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio es un factor pronóstico importante. El grado de la infiltración miometrial es un indicador consistente de la agresividad del tumor.

- Afectación del espacio linfovascular. Está presente en el 25% de los casos. La supervivencia a 5 años es del 64 y 88%, con o sin afectación del espacio linfovascular.
- Subtipo histológico. Los subtipos endometrioides tiene una supervivencia en conjunto del 83% a los 5 años, comparado con el 62% para los tumores de células claras y 53% para serosos papilares.

Otros factores pronósticos que se han considerado incluyen:

- **Receptores hormonales**. Los tumores con uno o los dos tipos de receptores hormonales estrógenos y progesterona) positivos tienen una supervivencia más larga. La determinación de receptores hormonales tiene implicaciones terapéuticas, ya que tumores con receptores positivos a progesterona responden a tratamiento con progestágenos. Sin embargo, un número importante de carcinomas endometriales con receptores de progesterona positivos no responden al tratamiento hormonal, lo que puede ser debido a la heterogeneidad de los receptores y a la discordancia entre el estado de los receptores del tumor primario y del metastásico.
- **Tamaño tumoral**: A mayor tamaño, mayor posibilidad de recidiva y mayor porcentaje de afectación ganglionar.
- **Aneuploidía DNA y fracción de células en fase S**. La existencia de aneuploidía frecuentemente se presenta en etapas más avanzadas, y se ha asociado a mayor incidencia de recurrencias precoces o enfermedad persistente, y a riesgo de muerte significativamente mayor. Algunos la consideran de gran valor pronóstico y otros sólo de ayuda, pero no mayor que la obtenida por métodos convencionales.
- **Sobreexpresión del oncogén Her-2/neu**. Ocurre en 10-15% y se asocia a enfermedad en estadio avanzado (27% en pacientes con metástasis vs 4% en pacientes con enfermedad localizada en el útero) y con peor pronóstico.
- **Sobreexpresión del GST p53**. Se observó en un 20% de adenocarcinomas de endometrio, y también se asocia a estadio avanzado, pronóstico malo, peor diferenciación, cáncer seroso papilar y ausencia de RP. La expresión excesiva de esta proteína parece estar limitada a los tumores de alto grado de malignidad o en estadio avanzado.
- **Edad:** Las pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico por ser tumores más diferenciados.

3. Tratamiento

El tratamiento del cáncer endometrial depende del estadiaje y grado histológico y tipo de tumor, teniendo en cuenta la edad y comorbilidades de la paciente.

El tratamiento de elección inicial es quirúrgico, del que va a depender también el estadiaje definitivo.

Con el estadiaje tras el diagnóstico, se valora si la paciente es apta para tratamiento quirúrgico inicial. Si la respuesta es afirmativa se decide la radicalidad y la vía de abordaje según los factores pronósticos. Tras la cirugía y estadiaje quirúrgico definitivo se decide el tratamiento adyuvante según factores de riesgo de recidiva local o sistémica.

3.1. Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento y estadiaje quirúrgico se realizan en la misma intervención e incluye la extirpación del útero, cérvix, anejos y tejidos ganglionares pélvicos y paraórticos. En el tipo II es necesario omentectomía y biopsias peritoneales, como si de un cáncer de ovario se tratara.

El tratamiento fundamental de las pacientes afectadas por un cáncer de endometrio es la cirugía, que consiste en histerectomía simple y salpingooferectomía bilateral que se recomienda realizar a todas las pacientes, a menos que haya contraindicaciones médicas o quirúrgicas. Con el añadido del estadiaje quirúrgico, se establece la extensión de la enfermedad, el pronóstico y el tratamiento postoperatorio. En pacientes premenopáusicas con tumores tipo I en etapas iniciales se puede considerar la preservación de los ovarios, siempre que las pacientes sean conscientes del riesgo potencial de afectación metastásica. El tratamiento quirúrgico eficaz para los estadios iniciales del cáncer de endometrio puede lograrse mediante diversos abordajes, y todos tienen resultados similares. Estos incluyen la cirugía abierta, la laparoscopia y la cirugía robótica. La histerectomía vaginal con ovariosalpingectomía bilateral se ha descrito ampliamente como posible alternativa mínimamente invasiva; sin embargo, la imposibilidad de explorar el retroperitoneo intraoperatoriamente del modo adecuado ha limitado tradicionalmente esta cirugía a casos muy seleccionados (pacientes ancianas, con prolapso uterino y con factores de riesgo que indican escasa posibilidad de afectación ganglionar).

3.1.1. Cirugía mínimamente invasiva

La histerectomía laparoscópica fue descrita por primera vez en 1989, y se trataba de una histerectomía vaginal asistida por laparoscopia[28].

La primera publicación de linfadenectomía laparoscópica fue publicada en cáncer de cérvix casi al mismo tiempo[29]. A principios de la década de los 90 se describe el acceso laparoscópico a los ganglios pélvicos y paraaórticos para estadiaje del cáncer de cérvix y endometrio[30 31].

Un abordaje mínimamente invasivo se asocia a una menor morbilidad perioperatoria y a una mejor calidad de vida postoperatoria, en comparación con los procedimientos abiertos laparotómicos, sobre todo a corto plazo, según los estudios LAP2[32] y LACE[33]. Otras publicaciones con menos cantidad de pacientes aportan resultados similares[34 35 36].

El ensayo LAP2 basado en 2.550 pacientes, publicado en el año 2009, fue diseñado para comparar la vía laparotómica y laparoscópica en el tratamiento y estadiaje del cáncer de endometrio en etapas I y IIA, grado 1 y 2. A todas las pacientes se realizó histerectomía, salpingooforectomía, citología peritoneal y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Los autores encuentran que las complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria fueron significativamente menores en la vía laparoscópica, mientras que el tiempo quirúrgico es significativamente mayor con la laparoscopia. Las complicaciones intraoperatorias y cantidad de ganglios pélvicos y paraaórticos obtenidos y la detección de enfermedad ganglionar y enfermedad avanzada fueron similares con ambas vías. Sin

embargo, cabe destacar como dato negativo que la reconversión de laparoscopia a laparotomía fue del 25%, la mayoría por mala exposición del campo quirúrgico, que se relacionó positivamente con un mayor índice de masa corporal y por el hecho de tratarse de un estudio multicéntrico con algunos de los centros participantes todavía en la curva de aprendizaje, sobre todo en lo que respecta a la linfadenectomía.

El estudio LACE[37], publicado casi al mismo tiempo que el LAP2, compara histerectomía total laparoscópica e histerectomía total abdominal. La mayoría de las pacientes eran de bajo riesgo y solamente la mitad requirieron linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica. La vía laparoscópica se asoció a menores complicaciones postoperatorias, especialmente las de la herida quirúrgica, además de mejor calidad de vida y más rápida recuperación. La conversión a laparotomía fue solamente de 3,7%, comparable a otros estudios más recientes. Esta diferencia en la tasa de reconversión puede deberse a que el ensayo LAP2 se inició en 1996, cuando la implementación de la laparoscopia estaba iniciándose, por el contrario, el ensayo LACE se inició en el año 2005, tras avances técnicos considerables y mayor experiencia quirúrgica por parte de los cirujanos.

En metaanálisis realizados[38] [39] [40], las complicaciones intraoperatorias no fueron diferentes según la vía utilizada, aunque la ocupación de quirófano fue mayor con la vía laparoscópica. Las complicaciones postoperatorias fueron significativamente menores con la vía laparoscópica. Otros metaanálisis refieren mayor número de complicaciones intraoperatorias, relacionadas con la experiencia quirúrgica previa del cirujano[41].

En conjunto, todos estos hallazgos evidencian definitivamente que la vía laparoscópica es de elección en el tratamiento del cáncer ginecológico y ofrece ventajas a corto y medio plazo. Ello incluye pacientes con edad avanzada[42] [43] y comorbilidades como la obesidad[44], previamente contraindicaciones de la laparoscopia y, actualmente, si no hay contraindicaciones anestésicas, la laparoscopia es la vía de elección, evitando de esta forma el infraestadiaje y con ello tratamientos complementarios inadecuados.

Los cánceres de endometrio de alto grado también se benefician de la laparoscopia en cuanto que tienen menos complicaciones operatorias y similar supervivencia[45].

A largo plazo también se ha observado que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son equiparables[46] [47] [48] [49].

La cirugía laparoscópica precisa de una larga curva de aprendizaje, por lo que su introducción en la práctica clínica ha progresado lentamente. La cirugía robótica se ha señalado que facilita la transición desde la cirugía abierta a la mínimamente invasiva, obtiene resultados similares a la laparoscopia a corto plazo y supone menor incidencia de seroconversión[50] [51] [52], sin embargo, tiene el inconveniente de la menor disponibilidad y una mayor inversión económica[53].

3.1.2. Papel de la linfadenectomía

El valor terapéutico de la linfadenectomía, así como su extensión anatómica, sigue siendo controvertido en el cáncer de endometrio en etapas iniciales. La estadificación FIGO de 2009 reafirma la valoración del estado ganglionar y divide el estadio IIIC en IIIC1 y IIIC2, dependiendo de si hay afectación ganglionar pélvica y paraaórtica.

Debido a que la decisión de recomendar tratamiento adyuvante tras la cirugía se basa en la etapa quirúrgica (influida por el estado ganglionar) y en la histología, se han utilizado diferentes estrategias para para valorar quirúrgicamente el estatus ganglionar.

Las opciones para el manejo ganglionar, han cambiado a lo largo de los años según los datos publicados en diversos estudios que merecen consideración, en ausencia de enfermedad macroscópica evidente. Incluyen:

1.- No realizar linfadenectomía a pacientes con cáncer de endometrio.

Previamente a 1980, no se incluía la linfadenectomía en el tratamiento del cáncer de endometrio. Poco a poco se definieron los factores relacionados con la afectación ganglionar.

En dos estudios prospectivos aleatorizados (estudio ASTEC[54] y estudio LINCE[55]) de 2008 y 2009, se comparó la linfadenectomía sistemática versus no linfadenectomía, y concluyeron que no existían ventajas en cuanto a supervivencia en la realización de linfadenectomía. Ambos fueron muy criticados por el escaso número de ganglios extirpados, no se excluyeron pacientes con estadios precoces y bajo riesgo de metástasis y muy escaso porcentaje de pacientes con ganglios positivos (9 y 13% respectivamente).

2.- Linfadenectomía sistemática a todas las pacientes.

El estudio GOG 33 (1987) estudió mediante estadificación quirúrgica los patrones de diseminación del cáncer de endometrio y relacionó el aumento del riesgo de metástasis ganglionares con la profundidad de invasión del miometrio y mayor grado. Se pudo demostrar que hasta en el 20% de los casos aparentemente confinados al útero, la estadificación quirúrgica mostraba en realidad enfermedad fuera del mismo. En concreto, un 15% de las pacientes presentaban enfermedad en los ganglios regionales que no había sido sospechada previamente. De acuerdo con estos resultados, a partir de 1988 FIGO sustituyó la estadificación clínica por la quirúrgica. En ese momento se consideró razonable realizar linfadenectomía a todas las pacientes suponiendo un valor pronóstico y terapéutico a la extirpación ganglionar.

Estudios no aleatorizados posteriores a este han sugerido que la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática pueden mejorar la supervivencia en pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionares, comparado con la no realización de la linfadenectomía[56 57].

En un estudio retrospectivo a gran escala (estudio SEPAL) se demostró que las pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y paraórtica sistemática tenían ventaja en cuanto a supervivencia frente a las que se sometieron sólo a linfadenectomía pélvica, sobre todo si eran de riesgo intermedio o alto.

El número de ganglios extirpados se ha convertido en un marcador de la calidad de la linfadenectomía. En revisiones retrospectivas se ha demostrado que la supervivencia aumentaba cuando se había extirpado al menos 10 a 12 ganglios[58 59], por lo que se recomienda extirpar al menos 10 ganglios.

3.- Realizar linfadenectomía sistemática solamente si el riesgo de afectación ganglionar excede un cierto límite.

La realización de linfadenectomía sistemática cuenta con argumentos en contra:

- Dicha cirugía no está exenta de complicaciones (linfocele, linfedema, hemorragia masiva secundaria a lesión vascular, lesión urológica, íleo, etc.), incluso en manos expertas.
- Con frecuencia estas pacientes presentan edad avanzada, obesidad mórbida, pluripatología médica asociada y/o dificultades anestésicas, lo que supone una importante limitación o imposibilidad para realizar una linfadenectomía completa.
- Las neoplasias en estadio inicial, dada la muy baja tasa de afectación ganglionar, no justifican, para muchos autores, una linfadenectomía completa sistemática.
- El beneficio terapéutico de la linfadenectomía sistemática sigue siendo uno de los principales motivos de debate.

La afectación ganglionar en pacientes con adenocarcinoma endometrioide (Tipo I) se da en el 14% de las mismas, y sólo afecta a la región aorto-cava de forma exclusiva ("skip metastasis") en menos de un 3% de los casos[60] [61] [62], aunque en estudios previos se describió mayor afectación paraaórtica en ausencia de ganglios pélvicos positivos (hasta el 16%) y además, en muchos casos en la zona supramesentérica[63].

La linfadenectomía se realiza con fines de estadificación, y permite clasificar las pacientes en grupos de riesgo para poder decidir el tratamiento adyuvante adecuado en cada caso. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales[64], aunque en estadios avanzados hay estudios que demuestran que la realización de una linfadenectomía aorto-cava completa hasta el nivel de las venas renales puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes[65] [66] [67] [68](Todo et al, 2010).

Por tanto, se intenta conocer preoperatoriamente las pacientes que se pueden beneficiar de linfadenectomía pélvica y paraórtica. Para ello, se tiene en cuenta los datos preoperatorios: la profundidad de la invasión miometrial, según pruebas de imagen (RM o ecografía vaginal) o estudios intraoperatorios del útero, tipo y grado histológico del tumor, teniendo en cuenta que la correlación con el estadiaje y grado histológico definitivo no es absoluta, existiendo un 15% de sobre-estadificación o infra-estadificación.

En estudios previos se comprobó la afectación ganglionar según estos parámetros[69] [70] [71].

Invasión miometrial/ grado histológico	G1	G2	G3
Endometrio (IA)	< 3%	< 3%	10%
< 50% (IA)	<3%	<3- 5%	10%
> 50% (IB)	10%	10%	30% Tipo 2 Afectación elv

Según el Annnual Report 2006, el porcentaje de afectación de ganglios pélvicos y paraaórticos es similar.

(Ganglios pélvicos positivos/ **Ganglios paraórticos positivos)**

Invasión miometrial	G1		G2		G3	
M0	1,4%	**0,4%**	7,2%	**2,4%**	16%	**5,4%**
M ≤ 50%	2,1%	**0,3%**	6%	**1,8%**	9,8	**4,3%**
M ≥ 50%	11%	**2,4%**	21%	**5,9%**	37	**12,5%**

Por tanto, se definieron categorías de riesgo según el riesgo de afectación ganglionar:

- **Bajo riesgo**: IA G1, G2: El HTDA sin linfadenectomía. Esto representa el 40-50% de todos los canceres de endometrio.
- **Riesgo intermedio:** IB G1, IBG2, IAG3. Riesgo de afectación ganglionar en torno al 10%. Se puede realizar la linfadenectomía pélvica y se puede omitir la aorto-cava puesto que el riesgo de afectación de ésta es bajo.
- **Alto riesgo**. Tiene el 30% o más de riesgo de afectación ganglionar. Incluyen:
    - IBG3
    - Tipo 2: Seroso papilar, células claras
    - Carcinosarcoma
    - Estadios II y mayor

Otros autores incluyen además el volumen tumoral y nivel de Ca 125 preoperatorio para determinar el riesgo de metástasis ganglionares en la valoración[72].

4.- Realizar biopsia del ganglio centinela.

Las ventajas teóricas de este abordaje son la posibilidad de valorar el estado ganglionar con una disección mínima o limitada de las áreas ganglionares retroperitoneales, reduciendo al mínimo el tiempo quirúrgico, la dificultad quirúrgica y la tasa de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias asociadas a la linfadenectomía. Por tanto, puede considerarse como un abordaje intermedio entre la no realización de una linfadenectomía y la realización de una linfadenectomía completa, sistemática y ampliada, que implica mucho más tiempo quirúrgico, complicaciones y secuelas.

Se han utilizado isótopos radioactivos y colorantes (azul de metileno). La utilización del verde de indocianina (ICG), un trazador fluorescente que puede detectarse fácilmente durante un procedimiento mínimamente invasivo (ya sea laparoscópico o robótico) mediante cámaras endoscópicas para detectar la fluorescencia, ha mejorado sustancialmente la detección del ganglio centinela y el mapeo bilateral óptimo[73]. Se ha demostrado que el verde de indocianina es mejor que los otros dos trazadores

tradicionales (tecnecio-99 y contraste azul) en cuanto a tasas de detección y de mapeo bilateral[74]. Los resultados parecen alentadores, con la inyección cervical, con tasas de detección del 60-100% y tasas de falsos negativos menores del 5%, si se siguen estrictamente los protocolos[75]. Con el ICG la detección llegó al 95% con mapeo bilateral del 79% de los casos[76].

Para un resultado adecuado es necesario seguir estrictamente los protocolos. El más utilizado es el de Memorial Sloan Kettering Cancer Center[77]. La BGC en cáncer de endometrio es para ganglios con apariencia normal, los ganglios aumentados de tamaño o sospechosos se extirpan independientemente, y si en una hemipelvis no se detecta ganglio centinela es necesaria la linfadenectomía unilateral. Aun cuando se detectan menos ganglios, el número de ganglios positivos es mayor que con la linfadenectomía convencional[78].

La ultraestadificación permite la detección de metástasis ganglionares hasta en un 15% más, que hubieran pasado desapercibidas en los estudios anatomopatológicos convencionales. Se distinguen tres niveles: ultraestadificación histológica, ultraestadificación inmunohistoquímica y ultraestadificación molecular. Permite un estudio más detallado, aumentando la probabilidad de detectar afectación ganglionar con respecto a las técnicas convencionales. Se desconoce el impacto en el pronóstico y en el manejo de las pacientes que puede tener la detección de micrometástasis (0,2- 2 mm) o de células tumorales aisladas (<0,2 mm).

Por tanto, la BGC en cáncer de endometrio, puede representar una etapa intermedia entre no hacer linfadenectomía (obviando un pequeño número de pacientes con ganglios positivos que quedarían infraestadiados y la linfadenectomía completa (que en pacientes con ganglios negativos solamente añadiría morbilidad)[79]. Además, puede lograr una mejor estadificación de la paciente con el ultraestadiaje, incluso en pacientes consideradas de bajo riesgo; ello podría modificar la planificación del abordaje quirúrgico y terapéutico adyuvante con quimioterapia y radioterapia, lo que podría tener impacto en la morbilidad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global[80].

3.2. Radioterapia

La radioterapia (RT) tiene efecto sobre el control local y regional de la enfermedad. Está indicada para los casos de intermedio y alto riesgo de recidiva. Disminuye el intervalo libre de enfermedad (las recidivas locales), pero no la supervivencia global.

La indicación de radioterapia (RT) postquirúrgica (adyuvante) en el adenocarcinoma de endometrio depende del estadiaje quirúrgico, grado histológico y la idoneidad de la cirugía. Se consideran además otros factores de riesgo menores como condicionantes del tipo de RT adyuvante postquirúrgica:

- Edad > 60 años
- Presencia de infiltración vascular y/o linfática
- Tamaño tumoral mayor de 20 mm
- Afectación del tercio inferior del útero.

Puede administrarse en forma de radioterapia externa y braquiterapia.

La radioterapia externa incluye el lecho uterino o el útero-cérvix (si RT exclusiva), área parametrial, 2/3 superiores de la vagina (o toda la vagina completa en estadio IIIb) así como las regiones linfáticas regionales pélvicas (ilíacos comunes bajos, ilíacos externos e internos, los obturatrices y los presacros hasta S2-S3, sobre todo si existe afectación cervical o parametrial). En los casos en que esté indicado, se incluirán además los ilíacos comunes completos y los paraaórticos.

La dosis habitual, si tras cirugía no hay enfermedad macroscópica, es de 45-50 Gy. Si existe afectación de parametrios, se administrará una sobreimpresión hasta completar 55-60 Gy. En el caso de afectación linfática, para la enfermedad microscópica en pelvis 50-55 Gy y en paraaórticos 45-50 Gy; y para la enfermedad macroscópica pélvica 60-66 Gy y la paraórtica 55-60 Gy. El fraccionamiento recomendado en todos los casos es de 1.8-2 Gy/sesión, 5 sesiones/semana.

En pacientes inoperables en etapas iniciales es efectivo y tolerable como tratamiento exclusivo. Se recomienda una dosis de 45-50 Gy con RT externa sobre el volumen pélvico, seguida de BT endouterina hasta completar 70-80 Gy.

Se recomienda utilizar la IMRT (radioterapia de intensidad modulada), ya que la dosis en los órganos de riesgo (intestino delgado, recto y médula ósea) puede reducirse, lo que se traduce en una reducción de la toxicidad.

La BT se puede llevar a cabo tanto con baja tasa de dosis (LDR) como con alta tasa de dosis (HDR). Para la administración de braquiterapia se recomienda utilizar aplicadores con sonda intrauterina y colpostatos (si no han sido operadas) o cilindros vaginales (en las pacientes operadas). Con LDR, y si se trata de BT exclusiva, la dosis es aproximadamente 50 Gy. Cuando se combina con RTE la dosis final tiene que quedar entre 70 - 80 Gy. En cuanto a HDR no hay consenso de la dosis por fracción a emplear, oscilando según instituciones entre 4 y 7 Gy, administrados en 2 a 5 fracciones.

3.3. Hormonoterapia

Se basa en la hormonodependencia de ciertos tumores en su proceso de crecimiento, desarrollo y diferenciación celular. La presencia de receptores (punto de interacción entre la hormona y la célula) refleja el grado de sensibilidad a las hormonas específicas, por lo que la medición de los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) en el tumor caracterizará la dependencia hormonal.

El Cochrane Gynecological Cancer Group realizó un metaanálisis de 4.351 pacientes incluidos en seis ensayos clínicos para averiguar el beneficio de progestágenos adyuvantes a la cirugía en cáncer de endometrio. El análisis mostró que el tratamiento con progestágenos no reduce significativamente la tasa de recaídas (RR: 0,81; CI 95%: 0,65-1,01) ni disminuye la mortalidad por este cáncer (RR 0,88, 95%; CI: 0,71-1,1) y aumenta el riesgo de muerte por cáncer no endometrial (RR 1,33 95%; CI: 1,02- 1,73). Por tanto, no se recomienda el uso de progestágenos en el tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio tipo I con estadificación quirúrgica adecuada.

La hormonoterapia se reserva para pacientes clínicamente inoperables que no desea tratamiento quirúrgico, no susceptibles de radioterapia, etapas avanzadas o enfermedad recidivante, en mujeres con tumores de bajo grado y con receptores hormonales positivos. Se utiliza un agente progestacional en primera línea, seguido de tamoxifeno en segunda línea. También se han utilizado inhibidores de la aromatasa, aunque hay escasos datos de su eficacia. Presenta unos porcentajes de respuesta que oscilan entre el 20 y el 35%.

Los fármacos más utilizados son el acetato de megestrol, 160 mg al día, acetato de medroxiprogeserona 200 mg al día, tamoxifeno 20 mg al día o letrozol 2,5 mg al día.

3.4. Quimioterapia

Los fármacos más activos son: Doxorrubicina, Platinos y Paclitaxel.

La combinación de Paclitaxel con Carboplatino o Cisplatino ha conseguido los mejores resultados con mejor perfil de toxicidad, y por ello se considera éste un régimen preferible en primera línea. El uso de tres fármacos no parece aumentar el beneficio clínico, aumentando considerablemente la toxicidad.

El uso de quimioterapia adyuvante se considera en etapas iniciales si existen factores de alto riesgo quirúrgico. El tratamiento secuencial añadiendo quimioterapia a radioterapia en pacientes en etapas iniciales tras tratamiento quirúrgico, consigue una disminución del 36% del riesgo de recidiva y de mortalidad[81] [82]. Puede considerarse ante estadios con alto riesgo de recidiva como estadio IB G3, estadio II G3 y estadio IIIA / IIIB. En estadios IIIC y IV tras cirugía citorreductora, debe efectuarse prioritariamente adyuvancia con Quimioterapia.

La quimioterapia basada en cisplatino demostró un aumento de un 25% en supervivencia global respecto a la radioterapia abdominal total, pero con una alta tasa de recidivas por lo que se recomienda siga considerándose el uso de radioterapia pélvica y aorto-cava secuencial posterior.

Los esquemas recomendados son 4 a 6 ciclos de Carboplatino AUC 5, más Paclitaxel 175 mg/m2, cada 21 días como primera opción y doxorrubicina a 60 mg/m2 más Cisplatino a 50 mg/m2, cada 21 días como segunda.

Los tumores de endometrio tipo 2 (serosos, células claras y carcinosarcomas) demuestran una historia natural con alto riesgo de recidiva local y a distancia, por lo que son siempre tributarios de quimioterapia adyuvante. Sólo ante un estadio IA, sin infiltración miometrial y con estadificación quirúrgica completa y negativa, podría obviarse el uso de quimioterapia adyuvante. En etapas avanzadas, en los que no se puede conseguir una citorreducción óptima, se puede iniciar con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo.

3.5. Esquemas de tratamiento

En el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUMV se siguen los protocolos actualizados de la SEGO (2016), ESMO- ESGO-ESTRO (2016), que diferencia entre cáncer de endometrio tipo I y II.

1.- Adenocarcinoma de endometrio tipo I:

Tras el estudio de extensión preoperatorio.

- Etapa IA g1, IA G2: histerectomía total y doble anexectomía.
- Etapa IA G3, IBG1 IBG2: Histerectomía total y doble anexectomía con linfadenectomía pélvica (con linfadenectomía aortocava opcional).
- IB G3 o II: Cirugía de estadificación completa (histerectomía total, doble anexectomía y linfadenectomía pélvica aortocava hasta el nivel de las venas renales)
- Si existe sospecha de extensión pélvica o abdominal: Cirugía de estadificación completa y citorreduccción.
- Si existen metástasis a distancia: Tratamiento sistémico, no candidata a cirugía, excepto valorando histerectomía paliativa si existe sangrado.

Tras tratamiento y estadiaje quirúrgico:

- Estadio IA G1-2:
    - Sin factores de riesgo (edad > 60 años, tamaño tumoral menor de 20 mm o invasión del espacio linfovascular): No tratamiento complementario.
    - Con factores de riesgo: Braquiterapia.
- Estadio IAG3, IBG1-2, sin factores de riesgo: Braquiterapia.
- Estadio IBG-1-2 con factores de riesgo, IBG3 sin factores de riesgo, IIG1-2: Radioterapia externa y braquiterapia.
- IBG3 con factores de riesgo, IIG3, IIIA, IIIB: Radioterapia externa y braquiterapia y considerar quimioterapia.
- IIIC/IVA: Quimioterapia con o sin braquiterapia y radioterapia externa.
- IVB: Tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia con carácter paliativo.

2.- Adenocarcinoma de endometrio tipo II:

- Cirugía de estadificación (revisión de cavidad, biopsias peritoneales, histerectomía total extrafascial, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y aortocava completa y omentectomía).
    - Estadio IA: Sin infiltración miometrial: no tratamiento complementario si se trata de un pólipo endometrial. En el resto de los casos, braquiterapia.
    - Resto de estadios I a IV, si cirugía óptima: quimioterapia con braquiterapia y radioterapia externa. Si cirugía subóptima, quimioterapia y radioterapia paliativa.

3.6. Tratamiento de la enfermedad recidivante

El síntoma por medio del cual se manifiesta comúnmente la enfermedad recidivada es la pérdida hemática (30%). Otras posibles manifestaciones clínicas, como el dolor pélvico, la hematuria o el edema de las extremidades inferiores, son expresivas de la existencia de procesos tumorales muy evolucionados. La mayoría de las recidivas (75-90%) se detectan en los dos primeros años posteriores al tratamiento. El 34% de las recaídas ocurren antes de un año, y el 76%, antes de los tres primeros años de su tratamiento.

- En caso de recidiva local, sin radioterapia previa, se puede administrar radioterapia como primera opción o rescate quirúrgico si es factible seguido de radioterapia y con o sin quimioterapia. Si se diagnostica una masa no susceptible de resección quirúrgica completa, se pude valorar quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de rescate. Si se ha administrado radioterapia previa, queda la opción quirúrgica con márgenes libres. Si no se puede valorar volver a irradiar.
- Si existe recidiva pélvica y/o ganglios linfáticos y no ha recibido radioterapia previa: Radioterapia externa + hormonoterapia. Si no responde o progresa: Quimioterapia. Si se considera resecable, cirugía primaria seguida de radioterapia. En caso de haber recibido radioterapia previa, se recomienda cirugía inicial si se considera resecable. Si la resección es incompleta, o no es factible, considerar reirradiar a la paciente.
- En recidivas abdominales o peritoneales localizadas, resección quirúrgica si es factible seguido de quimioterapia. Si no se consideran susceptibles de cirugía se recomienda quimioterapia u hormonoterapia.
- Si existen recidivas a distancia, se utiliza tratamiento sistémico con quimioterapia u hormonoterapia.

4. Justificación del estudio

El estadiaje quirúrgico del cáncer de endometrio se realiza junto e inseparablemente al tratamiento quirúrgico del tumor. Su filosofía es conseguir información de factores pronósticos que permitan añadir diversas terapéuticas adyuvantes.

La cirugía del cáncer de endometrio consiste en la extirpación del útero y anejos (histerectomía total y doble anexectomía). La linfadenectomía pélvica y paraaórtica se realiza en función del estadiaje prequirúrgico e histología tumoral (tipo I con grado de diferenciación o tipo II). El abordaje se puede realizar por vía laparotómica, laparoscópica, vaginal o robótica. Desde los ensayos LAP2 y LACE, se ha recomendado la utilización de la cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer de endometrio en etapas iniciales, debido a que los resultados quirúrgicos y supervivencia eran equivalentes y además ofrece ventajas en cuanto al postoperatorio, recuperación y calidad de vida.

En nuestro servicio, la cirugía mínimamente invasiva está siendo utilizada desde hace varios años como primera opción en el tratamiento del cáncer de endometrio en etapas iniciales, aunque se sigue utilizando la vía laparotómica dependiendo de las preferencias del cirujano, y se ha incorporado la cirugía robótica hace un año. Hasta ahora no disponemos de datos para valorar las ventajas de una vía de abordaje sobre las otras.

5. Objetivos

El objetivo del presente estudio es evaluar los resultados, complicaciones y riesgos del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio en pacientes sometidas a histerectomía total y doble anexectomía, con o sin linfadenectomía pélvica o paraaórtica, estudiando las ventajas e inconvenientes del abordaje laparoscópico, laparotómico o robótico. Asimismo, compararemos nuestros resultados con los publicados en la literatura, especialmente los estudios LAP2 y LACE.

6. Material y métodos

Se estudian pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de endometrio en el Servicio de Ginecología y Obstetricia desde Enero de 2016 hasta Febrero de 2020. Se utilizan los protocolos de la SEGO 2016 y de la ESGO/ESMO/ESTRO (2018) y se respeta la decisión del comité de tumores de Ginecología Oncológica. En todos los casos se realizó histerectomía total con anexectomía bilateral. La decisión de practicar linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica se basó en factores de riesgo preoperatorios:

1. Estadios avanzados y estadios iniciales con criterios de alto riesgo: Linfadenectomía pélvica y aorto-cava sistemática.
2. Estadios iniciales de riesgo intermedio: Linfadenectomía pélvica sistemática y aorto-cava opcional.
3. Estadios iniciales de bajo riesgo: No hacer linfadenectomía.

La Biopsia de Ganglio Centinela es una técnica novedosa que se ha practicado de forma experimental, con azul de metileno y, cuando existía disponibilidad técnica, con ICG. En todos los casos el estudio anatomopatológico del ganglio centinela se realizó de forma diferida. En pacientes de bajo riesgo fue la única intervención sobre los ganglios, y en pacientes de alto riesgo se realizó linfadenectomía pélvica y/o paraórtica según decisión del comité de tumores.

La cirugía fue realizada por los cinco ginecólogos adscritos al área de ginecología oncológica especialmente dedicados a la cirugía Oncológica. A todas las pacientes se les pautó profilaxis antibiótica y profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular según los protocolos vigentes en el Servicio. La tolerancia oral postoperatoria fue a discreción del cirujano, pero en la mayoría de las pacientes se realizaba la tarde o noche del día de la cirugía.

Se recogieron los siguientes parámetros de la historia clínica electrónica en la plataforma Altamira o en el Visor corporativo:

- Edad e IMC, de la Historia clínica.
- Tipo de cirugía (histerectomía total, con o sin linfadenectomía pélvica y/o paraórtica) y vía de abordaje (laparotomía, laparoscopía, vaginal o robótica) del protocolo operatorio.
- Tiempo quirúrgico, de la hoja de registro quirúrgico/ circulante de quirófano.
- Tiempo de estancia hospitalaria, contando desde el día de la cirugía hasta el día del alta hospitalaria, del evolutivo postoperatorio.
- Complicaciones intraoperatorias, según consta en el protocolo quirúrgico.

- Complicaciones postoperatorias inmediatas, según consta en el evolutivo durante la estancia hospitalaria.
- Complicaciones tardías, referidas en la consulta en la que se informa de los resultados anatomopatológicos y previos al tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia).
- Número de ganglios pélvicos y paraaórticos obtenidos y número de ganglios pélvicos y paraaórticos positivos.

7. Resultados

Se estudian las 163 pacientes intervenidas por cáncer de endometrio, de las cuales 112 fueron sometidas a cirugía laparoscópica, 38 a laparotomía y 13 cirugía robótica.

La población seleccionada para ser intervenida por cirugía laparoscópica presentó de media menor **edad e IMC** que las incluidas en el grupo de laparotomía (65,34 años e IMC 29,80 las primeras; 70,18 años e IMC 30,41 las segundas). Las pacientes intervenidas por cirugía robótica presentaron la media de IMC más bajo (IMC=26,88), no ocurriendo lo mismo con la edad media, que fue de 67,38 años (Tabla 1).

Tabla 1. Edad e IMC

	Laparoscopia		**Laparotomía**		**Robótica**	
	Nº pacientes	Media	Nº pacientes	Media	Nº pacientes	Media
Edad	112	65,34	38	70,18	13	67,38
IMC	104	29,80	31	30,41	13	26,88

1.- Tiempo quirúrgico

La **duración de la intervención quirúrgica** fue superior en las pacientes sometidas a laparoscopia, 115,08 min de media, frente a las sometidas a laparotomía, 88,23 min de media. En los casos en los que se asoció linfadenectomía se mantiene esta tendencia, siendo de 155,53 min en caso de linfadenectomía pélvica por laparoscopia, y 133,33 min por laparotomía. La realización de ganglio centinela asociado a la linfadenectomía no supone modificación importante del tiempo quirúrgico (154,16 min). Si se añade linfadenectomía paraaórtica, el tiempo quirúrgico aumenta unos 100 minutos. La cirugía robótica supone un marcado aumento del tiempo quirúrgico con respecto a las otras dos opciones, siendo de 150 min sin linfadenectomía, y 204,5 min con linfadenectomía pélvica asociada (Tabla 2).

2.- Estancia media.

De las pacientes incluidas en el estudio 66 fueron sometidas a histerectomía sin linfadenectomía (46 laparoscopia, 17 por cirugía abierta y 3 cirugía robótica) y 97 con linfadenectomía asociada (66 laparoscopia, 21 cirugía abierta y 10 cirugía robótica). En

ambos grupos se vio una disminución de la estancia media en aquellas intervenidas vía laparoscópica frente a aquellas en que se realizó laparotomía. La estancia media en los casos en los que se realizó laparoscopia fue de 2,71 días sin linfadenectomía (excluyendo del cálculo una paciente con ingreso de 22 días por perforación rectal) y de 3,61 días con linfadenectomía y/o ganglio centinela. En aquellas en que se realizó ganglio centinela, no hubo ningún caso que superase los 7 días de ingreso. Las pacientes sometidas a laparotomía sin linfadenectomía tuvieron una estancia media de 4,46 días (excluyéndose del cálculo una paciente con ingreso de 25 días por eventración), y de 6,28 días con linfadenectomía (sin contar una paciente con ingreso durante 25 días por perforación). Los mejores resultados se observaron en las pacientes intervenidas por cirugía robótica, en las que el tiempo de ingreso fue inferior a 2 días en el 100% de los casos en los que no se realizó linfadenectomía y en el 70% de los casos en los que si se realizó (el 30% restante no superó los 7 días en ningún caso) (Tabla 2).

Tabla 2: Tiempos quirúrgicos y estancia

		Tiempo quirúrgico medio (minutos)	**Estancia (días)**			
			≤ 2 días	**3-7 días**	**>7 días**	**Media (días)**
HT sin linfadenectomía (n=66)		109,83	22 (33,33%)	42 (63,63%)	2 (3,03%)	6,69 (3,06)
Laparoscopia (n=46)		115,08	19 (41,30%)	26 (56,52%)	1 (2,17%)	3,23 (2,71)[i]
Laparotomía + vag. (n=17)		88,23	0	16 (94,11%)	1 (5,88%)	5,75 (4,46)[ii]
Robótica (n=3)		150	3 (100%)	0	0	
HT + Linfadenectomía (n=97)		184,46				4,34
Laparoscopia (n=66)		176,18	16 (24,24%)	46 (69,69%)	4 (6,06%)	3,61
	GC (n=6)	134,16	1 (16,6%)	5 (83,33%)[III]	0	3
	GC + Pélvica (n=6)	154,16	2 (33,33%)	4 (66,66%)I[V]	0	2,66
	Pélvica (n=43)	155,53	12 (27,90%)	27 (62,79%)	4 (9,30%)	3,76
	Pélvica + Paraórtica (n=11)	291,81	1 (9,09%)	10 (90,90%)	0	4,27
Laparotomía (n=21)		200,95	0	17 (80,95%)	4 (19,0%)	7,22 (6,28)[V]
	Pélvica (n=6)	133,33	0	5 (83,33%)	1 (16,6%)	5,33
	Pélvica + Paraórtica (n=15)	228	0	12 (80%)	3 (20%)	7,93 (6,57)
Robótica (n=10)						
	Pélvica (n=10)	204,5	7 (70%)	3(30%)	0	2,7

- [i] Si se descarta una paciente con 22 días por perforación rectal
- [ii] Si se descarta una paciente con 25 días por eventración
- [iii] 4 pacientes, ingresadas 3 días
- [iV] Todas se fueron al tercer día
- [V] Sin contar una paciente por reintervención por sospecha de perforación

3.- Número de ganglios aislados y positividad.

Se aislaron ganglios pélvicos positivos en un 19,04% de las pacientes sometidas a laparotomía, frente a los 9,90% de las pacientes intervenidas por laparoscopia. Esta diferencia no se observa en el caso de los ganglios paraórticos, en donde fueron positivos en el 26,6% del grupo de laparotomía y en 27,27% del grupo de laparoscopia. No se observaron diferencias en el número medio de ganglios pélvicos aislados por paciente mediante laparotomía (13,94) y laparoscopia (13,53). Fueron positivos una media de 2,75 ganglios por paciente mediante laparotomía frente a 2,16 ganglios por paciente mediante laparoscopia. Sí se observó un mayor número de ganglios paraaórticos aislados por paciente con laparotomía (16,2) con respecto a los aislados por laparoscopia (13,09), siendo positivos en el primer grupo una media de 7,5 ganglios por paciente y 1,33 en el segundo grupo. De las 10 pacientes sometidas cirugía robótica, se aisló una media de 15,5 ganglios pélvicos por paciente, algo más que por laparoscopia y laparotomía, siendo todos negativos. (Tabla 3)

Tabla 3: Ganglios aislados y positividad

	Ganglio centinela		**Ganglios pélvicos**				**Ganglios paraórticos [1]**			
	Media GC (mín- máx)	GC +	Media G. Aislados (min-máx)	Media G+ (mín-máx)	Pacientes con G+ (%)	G+/G. Aislados (en pacientes G+)	Media G. Aislados (min-máx)	Media G+ (mín-máx)	Pacientes con G+ (%)	G+/G. Aislados (en pacientes G+)
Laparoscopia (n=66)	3,3 (1-11)	1	13,53 (2-30)	2,16 (1-4)	6/66 (9,90 %)	13/64	13,09 (1-26)	1,33 (1-2)	3/11 (27,27 %)	4/45
Laparotomía (n=21)			13,94 (5-30)	2,75 (1-7)	4/21 (19,04 %)	11/56	16,2 (2-36)	7,5 (1-19)	4/15 (26,6 %)	30/75
Robótica (n = 10)			15,5 (7-31)	0	0/10 (0%)		0			
Total (n = 97)					10/97 (10,03 %)	24/120			7/26 (26,9 %)	34/120

Hubo tres pacientes con con G pélvicos negativos y G PAo positivos (“skip” metástasis), que representa el 12% de pacientes a las que se les practicó linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

- Pac.1: 0/6 pélvicos; 1/1 Pao. En RM III C2
- Pac.2: 0/15 pélvicos; 17/29 paraaórticos. Carcinosarcoma IB preop., III2 postop., BRCA2, anexectomía bilateral previa
- Pac.3: 0/6 y 5 /36 seroso papilar III C2 preoperatorio. Cáncer seroso papilar.

4.- Complicaciones

El grupo intervenido mediante laparoscopia tuvo una mayor incidencia de **complicaciones intraoperatorias** (8,92%) en comparación con el grupo de laparotomía (5,26%). De las 10 pacientes con complicación en laparoscopia, 5 fueron por perforación uterina, y las restantes lesión arterial, sección del nervio obturador, perforación vesical e hipoxia por neumoperitoneo (1 caso en cada una de ellas). De las 2 pacientes con complicación en laparotomía, 1 fue por lesión venosa y 1 por sangrado en sábana.

Con respecto a **complicaciones postoperatorias**, tanto inmediatas como tardías, hay una incidencia mayor en el grupo de laparotomía (23,68% inmediatas, 10,52% tardías) con respecto al grupo de laparoscopia (8,03% inmediatas, 2,67% tardías). De las 9 pacientes con complicaciones inmediatas durante la laparoscopia, 2 casos fueron infección urinaria y 2 íleo. Los 5 casos restantes consistieron en sangrado por desgarro vaginal, perforación rectal, perforación intestinal, fiebre y anemia (1 paciente en cada caso). Con respecto a las complicaciones tardías en laparoscopia (n=3), se dio 1 caso de secuelas por sección del nervio obturador, 1 caso de parestesias en muslo y otro de dehiscencia en cúpula. En el grupo intervenido por laparotomía, de los 9 casos de complicaciones inmediatas, 3 presentaron íleo, 3 anemia, 2 infección de la herida y fiebre y 1 dehiscencia e infección de la herida. De los 4 casos con complicaciones tardías, 2 fueron por linfocele, y los dos restantes por eventración y sepsis (E.coli).

No hubo casos de complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio inmediato en el grupo sometido a cirugía robótica. Hubo 3 casos de complicaciones postoperatorias tardías (30%), 2 de ellos por linforrea y 1 por linfocele.

		Complicaciones intraoperatorias (nº)	**Complicaciones postoperatorias inmediatas (nº)**	**Complicaciones tardías (nº)**
Laparoscopia (n=112)		Perforación uterina (5)	Sangrado por desagarro vaginal (1)	Secuelas sección nervio obturador (1)
		Lesión arterial (1)	Perforación rectal (1)	Parestesias muslo (1)
		Sección nervio obturador (1)	Sospecha perforación intestinal (1)	Dehiscencia cúpula (1)
		Perforación vesical (1)	Infección urinaria (2)	
		Hipoxia por neumoperitoneo(1)	Ileo (2)	
			Fiebre (1)	
			Anemia (1)	
	Total	10/112 (8,92%)	9/112 (8,03%)	3/112 (2,67%)
Laparotomía (n=38)		Lesión venosa (1)	Ileo (3)	Linfocele (2)
		Sangrado en sábana (1)	Anemia (3)	Sepsis por E.coli (1)
			Infección de la herida+fiebre (2)	Eventración (1)
			Dehiscencia + Infección de la herida + Fiebre (1)	
	Total	2/38 (5,26%)	9/38 (23,68%)	4/38 (10,52%)
Robótica (n=10)				Linforrea (2)
				Linfocele (1)
	Total	0/10 (0%)	0/10 (0%)	3/10 (30%)

8. Discusión

Este estudio realizado en nuestro hospital demuestra que la cirugía mínimamente invasiva es factible y segura en el tratamiento y estadiaje del cáncer de endometrio cuando se compara con la laparotomía.

Los datos poblacionales indican que la edad media fue mayor en las pacientes sometidas a laparotomía (70,18 años) que en la sometidas a laparoscopia (65,34) y a robótica (67,38). En el estudio LAP2 la edad media en ambos grupos fue de 63 años, mientras que en el LACE fue similar en ambos grupos (62,7 y 62,8). Por tanto, nuestras pacientes tienen una edad más avanzada, en el grupo de laparotomía existe una diferencia de 5 y 7 años y en el grupo de laparoscopia de algo más de 2 años. En cuando al IMC, las pacientes con cáncer de endometrio tienen sobrepeso u obesidad tipo I, sin diferencias importantes en cuanto a la vía de acceso. Las pacientes en que se utilizó la vía robótica presentaban un menor sobrepeso. Ello indica que en nuestro servicio, la vía elegida no dependió de las características de la paciente sino que se trata de una elección personal del cirujano.

El tiempo quirúrgico para la histerectomía simple fue mayor con cirugía robótica que con laparoscopia convencional y sobre todo con la laparotómica (150, 115,08 y 88,23 minutos). Si se añade la linfadenectomía pélvica y sobre todo la paraórtica los tiempos aumentan considerablemente, de forma más marcada en la vía laparoscópica: 155, 53 y 291 si linfadenectomía pélvica + paraórtica por laparoscopia vs 133, 33 y 228 respectivamente por vía laparotómica). Es importante tener en cuenta que las pacientes sometidas a linfadenectomía paraaórtica eran de alto riesgo, algunas con tumores tipo II en las que se realiza también omentectomía y biopsia peritoneales aleatorias, lo cual puede prolongar el tiempo de quirófano. Además al utilizar la laparoscopia es necesario un cambio de posición y orientación del equipo que ocupa un tiempo importante. En el estudio LAP2, el tiempo quirúrgico fue considerablemente menor a pesar de que en más del 95,8% en el grupo de laparotomía y en el 91,5% se practicó linfadenectomía pélvica y paraórtica (130 y 204 minutos respectivamente vs 228 y 291 en nuestro estudio). En el estudio LACE, la linfadenectomía y su extensión se dejó a la elección del cirujano 40,5% en laparoscopia y 67,6% en laparotomía y no se informa del número de pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y/ paraórtica. Los tiempos quirúrgicos comunicados incluye a todas las pacientes, incluidas las que se realizó histerectomía solo, siendo significativamente mayores con la vía laparoscópica que con la laparotómica (138 vs 109 minutos).

El tiempo quirúrgico fue notablemente inferior en las pacientes en que no se realizó linfadenectomía y en las que se practicó solamente histerectomía. La vía de abordaje influye de forma significativa, siendo menor con la laparotomía que con la laparoscopia. La utilización de la BGC no aumenta de forma significativa el tiempo de cirugía. Con la vía robótica, el tempo quirúrgico fue significativamente mayor, debido posiblemente a que estamos al inicio de la curva de aprendizaje (10 casos).

La tasa de reconversión de laparoscopia a laparotomía fue del 4,68% (6 de 128 (ligeramente mayor que en el estudio LACE (2,4%) y significativamente menor que en el LAP2 (25,8%). La causa más frecuentemente señalada es la obesidad (IMC medio de 40,

22 y sus trastornos asociados (mala ventilación, intolerancia a la posición de Trendelenbourg), similar a lo publicado. Otras causas descritas como las complicaciones intraoperatorias, sangrado, etc, no se han descrito en nuestra serie. Por tanto, aunque las pacientes obesas se benefician más de la laparoscopia, hay que tener en cuenta que la reconversión es más probable.

La estancia media es menor si se utiliza laparoscopia que laparotomía y aún mayor con la cirugía robótica. La estancia media en pacientes sometidas a histerectomía por laparoscopia fue de 3,23 días (si se obvia una paciente que estuvo 22 días por complicaciones sería de 2,71) y de 5,75 días en laparotomía (si se obvia una paciente ingresada durante 25 días por eventración de herida quirúrgica, sería de 4,46 días). Aproximadamente unos dos días menos. La linfadenectomía pélvica y la BGC no implica más tiempo de hospitalización que la histerectomía simple, tanto laparoscópica como laparotómica. La linfadenectomía paraaórtica aumenta el tiempo de hospitalización sobre todo si se realiza por vía laparotómica, debido a los cuidados de la herida quirúrgica que en este caso es de xifoides a pubis. La proporción de pacientes que requirieron hospitalización más de dos días es significativamente mayor con laparotomía que con laparoscopia. En nuestro servicio la tercera parte de las pacientes (33,04%) se van de alta a los dos días, frente al 0% de las del grupo de laparotomía. En el estudio LAP2 y en el LACE, el 48% y el 62% respectivamente se fueron de alta a los dos días en las pacientes operadas por laparoscopia. Con la cirugía robótica la mayoría de pacientes permanecen en el hospital 2 días (70%) y el resto (30%) a los 3 días. Por tanto, es necesario implementar un protocolo de recuperación temprana tras la cirugía para que las pacientes operadas, sobre todo las sometidas a MIS, puedas irse de alta al día siguiente o a los dos días.

Las complicaciones intraoperatorias son menores con laparotomía (8,92 vs 5,2%), a expensas de perforación uterina debido a la utilización de manipulador para facilitar la histerectomía, las más graves son lesión de nervio obturador que, aunque se reparó intraoperatoriamente, dejó secuelas, y una lesión vesical que precisó reparación. Los sangrados arteriales y venosos se pudieron controlar durante la cirugía sin modificar la técnica quirúrgica. Estos resultados son similares a los aportados por el estudio LAP 2 (10% de complicaciones en el grupo de laparoscopia vs 8% en el grupo de laparotomía) y en el estudio LACE (7,4 y 5,6 %). Con la cirugía robótica no se han descrito complicaciones intraoperatorias.

Las complicaciones postoperatorias inmediatas son más frecuentes en las sometidas a laparotomía (23,68 vs 8,03 %) la mayoría de ellas leves y resueltas antes del alta (íleo limitado, fiebre e infecciones de herida). En grupo de laparotomía una paciente tuvo que ser reintervenida por dehiscencia de herida y en el grupo de laparoscopia una paciente se reintervino por postoperatorio tórpido y sospecha de perforación intestinal que no se confirmó). En el estudio LAP 2 las complicaciones relacionadas con la laparotomía fueron del 21% y en el grupo laparoscopia del 14%, en el LACE también son más frecuentes y más graves en el grupo de laparotomía (23,2%) frente a laparoscopia (15%).

Las complicaciones tardías son menos frecuentes con laparoscopia (2,6%) y por su gravedad destacan las secuelas de la lesión del nervio obturador y una dehiscencia de cúpula. Las complicaciones tras el alta de la vía laparotómica son más frecuentes

(10,52%) resaltando una sepsis por E. Coli secundaria a infección urinaria y una eventración de herida quirúrgica. Con la cirugía robótica dos pacientes obesas presentaron ascitis quilosa por linforrea que se resolvieron espontáneamente y otra un linfocele.

La media de ganglios pélvicos aislados no difiere entre laparoscopia y laparotomía (13,53 vs 13,94 de media) y es algo mayor con cirugía robótica (15,5), que son algo inferiores a los obtenidos en el estudio LAP2 (18 y 17 respectivamente. En conjunto solamente en el 10,3% de pacientes fueron positivos, lo cual indica que en alrededor del 90% de pacientes de riesgo moderado o alto los ganglios fueron negativos. En el estudio LAP2, el número de ganglios paraórticos analizados fueron considerablemente menores (7 y 7 respectivamente). Con laparotomía, hubo más ganglios pélvicos positivos (19,04 frente al 9,90%) posiblemente debido a que estas pacientes eran de más alto riesgo (tumores tipo 2 y de estadios clínicos más avanzado). En la linfadenectomía paraaórtica se obtuvieron una media de 13,09 ganglios por laparoscopia y de 16,2 por laparotomía siendo metastásicos en el 26,92% de pacientes. Posiblemente la introducción de la biopsia del ganglio centinela podría evitar la realización de linfadenectomía a pacientes con ganglios negativos (90% solamente en las de moderado/alto riesgo) y rescatar alguna de bajo riesgo con ganglios positivos.

Es importante tener en cuenta que en tres pacientes los ganglios pélvicos fueron negativos con paraaórticos positivos. En una de ellas solamente se obtuvieron 6 ganglios pélvicos y uno paraaórtico, con lo que no cumple las recomendaciones no consensuadas de obtener al menos 10 ganglios. Las otras dos pacientes eran de alto riesgo, una de ellas un carcinosarcoma, portadora de mutación patogénica BRCA1 que tenía anexectomía bilateral previa y la otra un carcinoma seroso papilar. Esta incidencia es mayor de la descrita, en general, en la literatura.

9. Conclusiones

- La cirugía mínimamente invasiva ocupa más tiempo quirúrgico que la laparotomía.
- La linfadenectomía pélvica, y sobre todo la paraaórtica aumentan considerablemente los tiempos quirúrgicos en relación con la histerectomía simple, independientemente de la vía elegida, siendo este incremento más pronunciado en la cirugía robótica.
- La reconversión en nuestro servicio es similar a la publicada 4,68%, siendo la obesidad la causa más frecuente.
- Las complicaciones intraoperatorias son menores en la laparotomía, pero las postoperatorias son más frecuentes y graves.
- La estancia media es menor con laparoscopia que con laparotomía. La linfadenectomía paraaórtica aumenta el tiempo de hospitalización, sobre todo por laparotomía.
- El número de ganglios obtenidos es similar tanto en el área pélvica como en el área aortocava.
- Las “skip” metástasis en nuestro servicio son mayores (12%) que las descritas en la literatura.

- La introducción de la biopsia del ganglio centinela podría evitar linfadenectomías innecesarias en pacientes de riesgo moderado/alto (hasta el 90%) y rescatar alguna de bajo riesgo con ganglios positivos.

10. Bibliografía.

[1] Bover Barceló, D. (2017). Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. [online] Seom.org. Available at: https://seom.org/171-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%BAblico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-endometrio-utero [Accessed 10 Nov. 2019].

[2] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

[3] Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 101:470.

[4] Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cander J Clin 2015; 65:5-29.

[5] Lukanova A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Int J Cancer. 2004; 108(3):425.

[6] Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control 2010; 21:1851.

[7] Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. Lancet 2005; 366:491.

[8] . Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ.Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625–38

[9] von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H,Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006;107:2786–91

[10] Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. Eur J Epidemiol 2015; 30:397.

[11] Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21:1180.

[12] Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer 2004; 108:613.

[13] Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD000402.

[14] Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365:1543.

[15] Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol 2014; 123:1394. Reaffirmed 2019.

[16] Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2015; 125:89.

[17] Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. JAMA 2015; 314:61.

[18] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ II, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006;106:812–9

[19] Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Lancet Oncol 2015; 16:1061.

[20] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol 2014; 124:292.

[21] Gupta JK. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:799-816)

[22] Timmermans A, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: as systematic review ant meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116: 160-

[23] Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. BJOG 2002;109:313-21

[24] Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:799–803

[25] Clark TJ,. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. JAMA 2002;288:1610-21

[26] Ytre-Hauge, Sigmund. Preoperative Tumor Size at MRI Predicts Deep Myometrial Invasion, Lymph Node Metastases, and Patient Outcome in Endometrial Carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2015;25: 459-466)

[27] Philippe Morice, Alexandra Leary, Carien Creutzberg, Nadeem Abu-Rustum, Emile Dara. Endometrial cancer Lancet 2016; 387: 1094–108

[28] Reich H, DeCaprio J, McFlynn F. Laparoscopic hysterectomy. J Gynecol Surg. 1989;5:213–216

[29] Dargent D, Salvat J. L'Envahissement Ganglionnaire Pelvien. Paris, France: Medsi-McGraw Hill; 1989.

[30] Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit E. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. Obstet Gynecol. 1993; 82:741–747.

[31] Querleu D, Lebanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in staging of early carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:579–581

[32] Walker JL, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic oncology group study LAP2. J Clin Oncol. 2009; 27(32):5331-5336.

[33] Janda M, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol. 2010; 11(8):772-780.

[34] Kornblith AB, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009; 27(32):5337-5342.

[35] Kuoppala T, Tomas E, Heinonen PK. Clinical outcome and complications of laparoscopic surgery compared with traditional surgery in women with endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2004; 270: 25–30.

[36] Barwijuk A, Jankowska S. Is laparoscopic or abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy more efficient in operative treatment of endometrial cancer? J Obstet Gynaecol. 2005;25:703–705

[37] Janda el al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncology 2010; 11:772-780

[38] Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:94-100.

[39] Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). Gynecol Oncol. 2009; 112:415–421.

[40] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD006655.

[41] Hong Ying He et al. Laparoscopic Treatment of Endometrial Cancer: Systematic Review Journal of Minimally Invasive Gynecology (2013) 20, 413– 423

[42] Siesto G, Uccella S, Ghezzi F, et al. Surgical and survival outcomes in older women with endometrial cancer treated by laparoscopy. Menopause. 2010; 17:539Y544.

[43] . Uccella S, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: an age-stratified multicenter study on 1606 women. Gynecol Oncol. 2016;141(2):211-217

[44] Uccella S, et al. Impact of obesity on surgical treatment for endometrial cancer: a multicenter study comparing laparoscopy vs open surgery, with propensity-matched analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(1): 53-61

[45] Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centers. Gynecol Oncol. 2012; 126:180Y185.

[46] Walker JL, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol. 2012; 30(7):695-700.

[47] Eltabbakh GH. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. Cancer. 2002; 95:1894–1901.

[48] Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. Gynecol Oncol. 2004; 92:789–793.

[49] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD006655.

[50] Wright JD, Burke WM, Wilde ET, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. J Clin Oncol 2012; 30:783.

[51] DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby GE 4th, et al. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. Gynecol Oncol 2008; 111:412.

[52] Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016; 215:588.e1.

[53] Leitao Jr MM, et al. Cost-effectiveness analysis of robotically assisted laparoscopy for newly diagnosed uterine cancers. Obstet Gynecol. 2014; 123(5):1031-1037.

[54] Study Group ASTEC, 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.

[55] Benedetti Panici P, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(23):1707-1716.

[56] Kilgore LC, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol. 1995;56(1):29-33

[57] Mariani A, et al. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2000; 76(3): 348-356.

[58] Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. Gynecol Oncol. 2006; 102:92Y97.

[59] Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? Am J Obstet Gynecol. 2008;198:457

[60] 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- 238.

[61] Katosoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer usin SEER registry. Int J Gynecol Obstet 2014.

[62] Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenctomy in endometrial cancer: Current evidence. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40(2):301-11.

[63] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol. 2008; 109:11Y18.

[64] May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD007585.

[65] Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. Br J Cancer 2007; 97: 605-11

[66] 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

[67] Havrilesky LJ, Cargun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage III C endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005; 99: 689

[68] Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multi- positive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. Gynecolo Oncol 2007; 107: 253 1.2.

[69] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1506.

[70] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol 2008; 109:11.

[71] Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. Gynecol Oncol 2014; 133:216.

[72] Preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. Gynecologic Oncology, 2016-08-01, Volúmen 142, Número 2, Pages 273-27

[73] Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. Int J Gynecol Cancer 2008

[74] Buda A, et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99m) Tc and/or blue dye. Ann Surg Oncol. 2016; 23(7):2183-2191.

[75] Eriksson AG, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. Gynecol Oncol. 2016; 140(3):394-399.

[76] E.L. Jewell et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies Gynecologic Oncology 133 (2014) 274–277

[77] Abu-Rustum N. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. J Natl Compr Netw. 2014;12[2]:288–297

[78] Eriksson AG, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. Gynecol Oncol. 2016; 140(3):394-399.

[79] Ballester M, Dubernard G, Le´curu F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. 2011; 12:469-476.

[80] Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:288Y297

[81] Greven K,Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following

surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006;103:155Y159

[82] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer- results from two randomized studies.Eur J Cancer 2010; 46(13):2422-31.