

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MÍNIMO ACCESO

Supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por cirugía laparoscópica

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

AUTOR

Dr. Israel Díaz Ortega
Especialista de 1er grado en Ginecología y Obstetricia
Especialista de 2do grado en Oncología

La Habana
2020

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MÍNIMO ACCESO

Supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por cirugía laparoscópica

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

AUTOR

Dr. Israel Díaz Ortega
Especialista de 1er grado en Ginecología y Obstetricia
Especialista de 2do grado en Oncología

TUTORA

Dra. C. Rosalba Roque González
Especialista de 1ero y 2do grado en Cirugía General
Profesora e Investigadora Titular

COTUTOR

Dr. C. Javier Ernesto Barreras González
Especialista de 1ero y 2do grado en Cirugía General
Profesor e Investigador Titular

La Habana
2020

Agradecimientos

A la Revolución, por darme una preciosa oportunidad.

A DIOS por inculcarme la fe que me acompaña y hacer fácil un camino muy difícil.

A mis padres, enfermeros de profesión, guías de toda mi vida.

A mi tía Dominica, mi segunda madre, enfermera también.

A mi esposa, que se ocupa de todo absolutamente con amor infinito.

A mi amigo incondicional Rolando Torres Rivero.

Al Dr. C. Profesor Julián Ruíz, por su confianza a toda prueba, por hacer realidad los sueños de otros.

A mi maestro Dr. C. Profesor Miguel Ángel Martínez, por ver mi futuro antes que yo.

A la Dra. C. Profesora Rosalba Roque, mi tutora, por su constancia, por su exigencia, por hacer suyo mi trabajo.

Al Dr. Denis Iruretagoyena Batista, cirujano excepcional, mi profesor de cirugía oncológica.

Al Dr. C. Javier Ernesto Barreras, por ser cotutor de este trabajo y jefe excelente.

A la Dra. Maricela Morera, analista estadístico de la investigación.

A la Dra. M. Sc. Yuderkys Castillo Sánchez, mi alumna y ayudante insustituible.

A la Dra. C. Jacinta Otero por sus recomendaciones y ayuda.

A la Dra. C. Adriana Carr, científica excepcional y mi amiga.

Al Dr. M. Sc. Jorge Gerardo Pereira, a la Dra. M. Sc. Ana Bertha López Milet y a todo el personal del servicio de Cirugía del CNCMA por su ayuda.

A la Lic. Bárbara Ontiveros y al Lic. Leandro Rivas, indispensables en la obtención y organización de la literatura médica sobre la que se apoya este trabajo.

A mis pacientes y amigos.

Dedicatoria

A mis hijos Laura, Monica e Ian Israel.

SÍNTESIS

El cáncer de endometrio es la neoplasia genital más frecuente en la mujer y ocupa el cuarto lugar después del de mama, pulmón y colon en cuanto a su incidencia. A nivel internacional se ha demostrado que la cirugía laparoscópica permite tratar y estadificar esta enfermedad, sin que se cuente con un estudio nacional.

Con el objetivo de determinar la supervivencia en las pacientes con cáncer de endometrio al utilizar la cirugía laparoscópica; como tratamiento y para su estadificación, se realizó un estudio prospectivo con 70 pacientes. Además, se evaluó el impacto en la supervivencia de las variables perioperatorias, anatomopatológicas y asociadas al tratamiento adyuvante con lo cual se demostró que la cirugía laparoscópica aplicada en el carcinoma de endometrio; es una técnica factible, que posibilita la reducción del tiempo quirúrgico, el sangrado transoperatorio, las complicaciones intra y posoperatorias; con disminución de la estancia hospitalaria.

La infiltración miometrial mayor del 50 % y las metástasis a los ganglios de la pelvis; fueron los principales factores predictores de una menor supervivencia libre de enfermedad y global. La estadificación laparoscópica permitió tomar las decisiones respecto a la extensión del procedimiento quirúrgico y a la aplicación, o no, de las terapias adyuvantes en las pacientes del estudio realizado.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

ACS: Colegio Americano de Cirujanos.

ADGC: Atlas del Genoma del Cáncer.

AJCC: Del inglés American Joint Committee on Cancer.

ASA: Del inglés American Society of Anaesthesiology Criteria

CE: Cáncer de endometrio.

CL: Cirugía laparoscópica.

CMA: Cirugía de mínimo acceso.

CNCMA: Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso.

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.

ESGO: Sociedad Europea de Ginecología Oncológica.

ESMO: Sociedad Europea de Medicina Oncológica.

ESTRO: Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología.

FDA: Agencia para el Control de Drogas y Alimentos de los EE.UU.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GCIG: Grupo Internacional de Ginecólogos Oncólogos.

GD: Grado de diferenciación.

GP: Ganglios pélvicos.

IC. Intervalo de confianza.

IELV: Invasión del espacio linfovascular

IMC: Índice de Masa Corporal.

IMR: Imagen de Resonancia Magnética.

IMS: Inestabilidad Micro Satelital.

INOR: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

NC: Número de Copia.

NCCN: Del inglés National Comprehensive Cancer Network.

GPA: Ganglios paraaórticos.

PET CT: Tomografía computarizada por emisión de positrones.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RT. Radioterapia.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SEPAL: Del inglés Survival Effect of Para-Aortic lymphadenectomy in endometrial cancer.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

TC: Tomografía Computarizada.

USG: Ultrasonografía.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	16
1.1 Evolución de la cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica ..	17
1.2 El cáncer de endometrio, su estadificación y tratamiento adyuvante.....	21
1.3 Supervivencia y factores de riesgo relacionados con el CE	32
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS	38
2.1 Universo de estudio y muestra.....	39
2.2 Dinámica de trabajo	40
2.3 Descripción de la técnica quirúrgica	43
2.4 Variables del estudio, recogida y análisis de la información	54
2.5 Consideraciones éticas.....	57
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	61
3.1 Descripción de la muestra estudiada y las variables preoperatorias	62
3.2 Resultados de la intervención quirúrgica	66
CONCLUSIONES	108
RECOMENDACIONES	109
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados, el cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia genital más frecuente y ocupa el cuarto lugar después del de mama, pulmón y colon en cuanto a la incidencia en la mujer, que aumenta con la edad, de manera que por debajo de los 65 años es de 15,3 por 100 000 mujeres por año, mientras que por encima de los 65 años, aumenta hasta 95,2 por 100 000 por año. La mortalidad en esta enfermedad ocupa el séptimo puesto, después del cáncer de pulmón, mama, colon, páncreas, ovario y linfoma no hodgkin en este orden. ⁽¹⁾

En Cuba la tasa de incidencia ajustada por la edad es de 8,1 por 100 000 mujeres por año con 801 casos nuevos en 2016 y la mortalidad es de 3,7 por 100 000 mujeres por año con 429 muertes en 2018, ambas ocupan el sexto lugar según los datos del registro Nacional de Cáncer publicado por el Anuario Estadístico de Salud. ^(2, 3)

El CE se clasifica en dos grandes grupos de acuerdo con el riesgo de recurrencia y muerte: en tipo I de bajo riesgo y tipo II de alto riesgo. En este último se encuentran los tumores con histología endometriode indiferenciados y los adenocarcinomas papilares serosos y de células claras. ⁽⁴⁾ El incremento en la mortalidad y su repercusión en la expectativa de vida de estas pacientes, hacen que esta enfermedad continúe siendo una preocupación mayor para los servicios de salud.

El tratamiento quirúrgico permite no solo la resección de la enfermedad, sino conocer la extensión real de la misma para realizar una adecuada estadificación, la que se realiza siguiendo los criterios establecidos por la Federación

Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) desde 1988.⁽⁵⁾ Esta cirugía incluye una histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía paraaórtica según el riesgo de recurrencia y muerte (para los CE tipo II). Al mismo tiempo se debe realizar omentectomía, según el tipo histológico (papilar seroso).^(6, 7) El lavado peritoneal actualmente no es utilizado como método estadificador (FIGO 2009), pero se recomienda su realización por su valor de pronóstico.⁽⁶⁾ Establecer el estadio del CE mediante la cirugía es, además, el primer paso para recomendar una terapia adyuvante en estas pacientes, y se personalice en aquellas con alto riesgo de recurrencia y muerte.⁽⁸⁾ Esta puede ser radioterapia, quimioterapia o ambas.

Existen tres vías de abordaje para realizar la estadificación y tratamiento del CE: la cirugía convencional, la cirugía laparoscópica y la asistida por robot. La CL ha ganado importancia en la ginecología oncológica, particularmente en el CE.⁽⁹⁾ Al menos nueve ensayos clínicos aleatorizados (ECA), donde se compara la laparotomía con la laparoscopia en más de 3 500 pacientes, han mostrado la eficacia de esta última.⁽¹⁰⁻¹³⁾

En Cuba, la cirugía para tratar y estadificar laparoscópicamente la etapa del CE comenzó en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el año 2003. En la primera publicación se reporta la aplicación de esta técnica en 28 casos con cáncer ginecológico (cuello de útero, cuerpo del útero y de ovarios), con resultados satisfactorios.⁽¹⁴⁾ En el 2014 se publicó otra serie de 15 pacientes con adenocarcinoma de endometrio.⁽¹⁵⁾ En ambas publicaciones se evidenció la factibilidad de la técnica laparoscópica como alternativa quirúrgica para el

tratamiento del CE y con ventajas sobre la cirugía convencional. La superioridad se demostró en relación a una disminución de los tiempos quirúrgicos, sangrado transoperatorio y estadía hospitalaria, así como también la rehabilitación y reincorporación social de las pacientes.

Sin embargo, en las investigaciones anteriores no se estudiaron los aspectos relacionados con la supervivencia como uno de los componentes más importantes en los estudios de cáncer en general, donde la variable principal a valorar es el tiempo que transcurre desde el tratamiento primario hasta un suceso desfavorable de interés, aunque el suceso en cuestión no tiene por qué ser la defunción. A este tiempo se le denomina supervivencia.

La estadificación quirúrgica en el CE está bien establecida desde hace más de tres décadas y definido su valor diagnóstico. Determinar el estadio de la enfermedad significa evaluar una serie de factores con valor pronóstico que en el CE se obtienen una vez extirpado el útero con sus anejos (tubas y ovarios), así como los ganglios pélvicos y paraaórticos que se obtienen mediante la linfadenectomía. El estudio macroscópico y microscópico de estos órganos nos permite conocer el tamaño del tumor, su localización, el grado de infiltración miometrial y de los espacios vasculares y linfáticos, además de descubrir si la enfermedad se ha extendido a las estaciones ganglionares ya sean pélvicas, paraaórticas o ambas y si existen metástasis a órganos vecinos y a distancia en el abdomen no descubiertas en el estudio de extensión preoperatorio.

Sin embargo, el efecto terapéutico de la linfadenectomía en la supervivencia de esta enfermedad no se evidenció hasta el año 2010. El ensayo clínico aleatorizado

SEPAL - Survival Effect of Para-Aortic lymphadenectomy in endometrial cancer -

observó el incremento en la supervivencia en las pacientes en las que el procedimiento incluyó la linfadenectomía paraaórtica; pero sólo cuando posteriormente recibieron terapia adyuvante.⁽¹⁶⁾ El mismo investigador, siete años después, evaluó la incidencia e implicación del patrón de diseminación del CE en 380 pacientes, estadificadas entre el año 2003 y 2016. Las metástasis a los ganglios linfáticos paraaórticos sin afección de los ganglios linfáticos pélvicos fue de un 2,8 %, patrón de diseminación no despreciable con efecto en la supervivencia y un peor pronóstico para estas pacientes.⁽¹⁷⁾

Después de 15 años de desarrollo de la cirugía laparoscópica para el tratamiento primario y la estadificación del CE en Cuba, aún no se cuenta con un análisis profundo, estadísticamente validado, sobre cómo ésta impacta en la supervivencia de las pacientes, aspecto donde se centra el debate actual de la comunidad científica. Se requiere, por tanto, contar con resultados científicos, basados en las evidencias clínicas, que avalen la cirugía laparoscópica para el tratamiento y la estadificación del CE en Cuba y puedan contribuir a la generalización de su utilización en todo el país.

Por todo lo anterior surge la siguiente interrogante:

¿Cómo se comporta la supervivencia libre de enfermedad - SLE - y supervivencia global - SG - de las pacientes con cáncer de endometrio tratadas por cirugía laparoscópica?

Al tener en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre una base crítica y las observaciones basadas en la experiencia de 20 años, se plantea la siguiente hipótesis de investigación:

La cirugía laparoscópica en el cáncer de endometrio es una opción quirúrgica factible y segura de aplicar en Cuba, con las ventajas atribuibles a este tipo de intervención. Permite con alta precisión la estadificación de la enfermedad, determinar el riesgo de recurrencia y muerte y definir la terapia adyuvante en correspondencia con la estadificación realizada, que repercute positivamente en la SLE y SG de las pacientes.

Con el fin de dar respuesta a la interrogante de investigación identificada y demostrar la hipótesis planteada, se trazaron los objetivos siguientes:

Objetivo general

Determinar la supervivencia libre de enfermedad y global en las pacientes con CE tratadas por cirugía laparoscópica.

Objetivos específicos

1. Analizar las variables perioperatorias que evalúan la factibilidad y seguridad de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de las pacientes con CE.
2. Determinar la asociación de las variables anatomopatológicas con la supervivencia libre de enfermedad y global en las pacientes con CE.
3. Determinar la supervivencia libre de enfermedad y global en las pacientes con alto riesgo de recurrencia y muerte que recibieron tratamiento adyuvante.

La novedad de esta investigación radica en que es el primer estudio que se realiza en Cuba donde se evalúa la supervivencia libre de enfermedad y global en

pacientes con CE tratadas y estadificadas por cirugía laparoscópica. El análisis de la supervivencia, y del tratamiento adyuvante de acuerdo a la estratificación del riesgo de recurrencia y muerte como resultado de la aplicación de la estadificación laparoscópica del CE avalan la inclusión de esta en los protocolos de actuación de las unidades de oncología con alto volumen de pacientes.

La introducción de la laparoscopia para tratar y evaluar la etapa del CE ha permitido realizar entrenamientos a especialistas y residentes nacionales y extranjeros, en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. Así como, divulgar esta práctica en las Sociedades Científicas de Obstetricia y Ginecología, Oncología y Cirugía Endoscópica, a través de congresos, talleres y simposios.

En la investigación se emplearon los métodos siguientes:

Métodos teóricos

- **Histórico Lógico:** Para el estudio del desarrollo y evolución de la cirugía laparoscópica para tratamiento y estadificación de las pacientes con CE y su supervivencia, así como el tratamiento adyuvante de las mismas a nivel nacional e internacional.
- **Analítico Sintético:** Con el análisis de los estudios multicéntricos internacionales para identificar el comportamiento de la supervivencia con la aplicación de la estadificación quirúrgica en general y laparoscópica en particular.
- **Hipotético Deductivo:** Por las ventajas que ofrece la cirugía laparoscópica para la estadificación del CE, evidenciadas nacional e internacionalmente. Esta técnica garantiza un mejor acceso y exposición del campo quirúrgico (sin

afectar la radicalidad del proceder, respetando los principios oncológicos de la cirugía) e impactar positivamente en la supervivencia de la paciente al permitir estratificar el riesgo con mayor precisión.

- Sistémico: Porque es un problema de salud, que aumenta con el envejecimiento poblacional. Disminuir la morbilidad y la mortalidad implica buscar nuevas formas que posibiliten un mejor diagnóstico y tratamiento que aumente la SG y la SLE, disminuya los riesgos de complicaciones y eleve la calidad de vida como es el caso de la cirugía laparoscópica.
- Generalización: Se tomaron en cuenta aspectos comunes de las investigaciones revisadas relacionadas con el CE y el comportamiento de la estadificación laparoscópica, por lo que se propone sea valorada su aplicación por la comunidad científica de ginecólogos oncólogos de los centros de referencia oncológica del país.

Métodos empíricos:

Los métodos empíricos utilizados fueron la observación científica y la experimentación. Del nivel matemático se emplearon métodos propios de la Estadística Descriptiva como la determinación de las frecuencias absolutas y relativas y métodos de Estadística Inferencial no paramétrica para el análisis de la supervivencia y establecimiento de juicios de valor.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Capítulo I. Marco teórico

El objetivo de este capítulo es brindar las bases científicas, teóricas y metodológicas relacionadas con el CE en sus dimensiones diagnósticas y terapéuticas. Se hizo énfasis en los diferentes tratamientos y la evolución de las pacientes en el tiempo, así como el análisis de la supervivencia en esta localización; de acuerdo a la estratificación del riesgo de recurrencia y muerte obtenido mediante la evaluación de la etapa del CE por cirugía laparoscópica.

1.1 Evolución de la cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica

El tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico ha transitado un largo camino nutriéndose del desarrollo de la cirugía hasta hoy. Cuando revisamos la historia de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) a inicios de los años 80 en el área ginecológica, los procedimientos eran básicamente de diagnóstico o para ligadura de las tubas uterinas.⁽¹⁸⁾ Los consiguientes avances en videocámara, instrumentación, luz y fibras ópticas permitieron que la laparoscopia fuera usada en procedimientos más complejos, incluyendo las neoplasias malignas del tracto genital femenino.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Más allá de los beneficios que pueda otorgar la CMI, es importante demostrar que la supervivencia lograda con ella es igual o mejor que la alcanzada con la técnica estándar.

Aunque la evidencia para el uso de laparoscopia en el tratamiento de neoplasias ginecológicas en estadios tempranos es una alternativa eficaz, su adopción por una gran parte de cirujanos es aún restringida por varios aspectos: equipamiento

limitado, larga y difícil curva de aprendizaje, movimientos contrarios a los intuitivos, visión en 2D y, lo que es muy importante, la falta de entusiasmo.^(7, 22, 23)

El rol de la CMI en cáncer de endometrio ha evolucionado en el tratamiento de esta neoplasia de manera favorable. Rápidamente se convirtió en el estándar del tratamiento y en la pasada década nuevos reportes han revelado su factibilidad.^(22, 24, 25) Se demostró que la estadificación laparoscópica puede resear igual o mayor número de ganglios con tiempos operatorios semejantes, menos días de hospitalización, mejora la calidad de vida y el retorno a las actividades cotidianas es más rápido, con significativa disminución de la morbilidad perioperatoria.⁽²⁶⁻²⁸⁾

La evidencia para la aplicación de CMI en cáncer de endometrio se ha consolidado con el estudio aleatorizado llevado a cabo por el Gynecologic Oncology Group (GOG) Study LAP2 que demostró la seguridad y factibilidad del abordaje laparoscópico en el manejo quirúrgico de esta neoplasia, con menos complicaciones quirúrgicas y tiempos hospitalarios más cortos. Además, no afecta la supervivencia global ni la tasa de recurrencias. Esto permite al cirujano oncólogo - con un alto nivel de evidencia - sugerir el abordaje laparoscópico como el estándar en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadios iniciales.⁽²⁹⁾

Aunque ya son reconocidas las ventajas de la CMI sobre la cirugía convencional, es importante demostrar que la supervivencia lograda con ella es igual o mejor que la alcanzada con la técnica estándar. En ese sentido, numerosos estudios demostraron que el riesgo de recurrencia no parece incrementarse con CMI y por lo tanto la supervivencia global no es afectada.^(11, 30)

Un hecho disruptivo en el abordaje mínimamente invasivo del CE lo constituyó la cirugía robótica. La tecnología robótica ha incursionado en el campo de la cirugía mínimamente invasiva como consecuencia del espíritu innovador y tecnológico del desarrollo científico.

En el año 2000, la FDA (Food and Drugs Administration) aprobó el primer sistema robótico quirúrgico (Da Vinci Surgical System, Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA) para procedimientos ginecológicos laparoscópicos. En 2017 la FDA aprueba otro sistema robótico para procedimientos laparoscópicos, el Senhance Surgical Robotic System, de TransEnterix Surgical, Inc.⁽³¹⁾

Con el inicio del siglo XXI, la cirugía asistida por robot rápidamente ganó aceptación por cirujanos como una efectiva herramienta para la realización de histerectomías con linfadenectomía en el tratamiento del CE.⁽³²⁾ La cirugía robótica tiene significativas ventajas y algunas desventajas comparada con la laparoscopia tradicional. Las ventajas incluyen visualización en 3D del campo quirúrgico, una mejor destreza que imita la libertad de la mano humana con movimientos de la muñeca donde se mejora la ergonomía para el cirujano. Las desventajas son principalmente la necesidad de la percepción táctil y el incremento del costo.⁽³³⁾

Los estudios iniciales fueron relativamente pequeños, no aleatorizados y limitados a centros y cirujanos altamente experimentados. Fueron estudios informativos y demostraron la factibilidad, seguridad y eficacia de la cirugía robótica y revelaron similitud con la laparoscopia en varias categorías, excepto para la reducción de pérdida sanguínea y la escasa conversión a laparotomía en la cirugía asistida por

robot. En el mismo análisis, la incidencia de transfusiones sanguíneas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.⁽³⁴⁾

Las ventajas de la cirugía robótica para las pacientes, comparada con la laparoscopia no son siempre evidentes.⁽³⁵⁾ Actualmente es un hecho que la cirugía asistida por robot no es más segura ni superior a la cirugía laparoscópica.⁽³⁶⁾ Sin embargo, permite a los cirujanos experimentados en cirugía de mínimo acceso extender la cirugía radical debido a sus significativas ventajas ergonómicas. Para los cirujanos no experimentados en laparoscopia, la cirugía asistida por robot les permite ejecutar procedimientos complejos con mayor facilidad.

Las desventajas incluyen los costos asociados con la compra del sistema robótico y del equipamiento necesario, y la falta de acceso para todos los pacientes. El tiempo quirúrgico para la cirugía asistida por robot es mayor en comparación con la cirugía laparoscópica y la cirugía convencional.⁽³⁷⁾

Finalmente, los últimos análisis de supervivencia realizados en la última década proveen suficientes evidencias respecto a la cirugía laparoscópica asistida por robot para el CE. Esta tiene similar tasa de SLE y SG que la laparoscópica y la laparotómica.^(36, 38-40)

El mayor impulso en el desarrollo de la cirugía laparoscópica (CL) en Cuba se produjo con la creación en el año 1993 de un grupo multidisciplinario en el Hospital Calixto García, para enfrentar la terapéutica endoscópica, la cirugía endoscópica y la radiología intervencionista.⁽⁴¹⁾ Desde entonces, el Centro de Cirugía Endoscópica (CCE), actualmente Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA), es la institución de referencia nacional para el desarrollo de la CL. La

cirugía de mínimo acceso se ha extendido por el país, en gran medida, gracias a la posibilidad que ha ofrecido a los médicos el Centro de Entrenamiento del CNCMA desde su creación en 1994.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

A partir de la constitución del CNCMA numerosos servicios quirúrgicos incorporaron la CL y se incrementó de manera importante el número de pacientes operados por esta vía. Los primeros trabajos sobre cirugía sin huellas se realizaron recientemente en técnicas de colecistectomía e histerectomía.^(43, 45, 46)

La cirugía radical laparoscópica en el cáncer a través de estos años ha dado un nuevo impulso y constituye actualmente en el CNCMA el objetivo principal con el desarrollo de complejas y avanzadas técnicas. La primera histerectomía radical laparoscópica realizada en Cuba tuvo lugar en el INOR el 15 de mayo del año 2003.^(14, 47)

1.2 El cáncer de endometrio, su estadificación y tratamiento adyuvante

1.2.1 Tipo histológico

Según la clasificación clínico epidemiológica de Bokhman en 1983, existen dos tipos histológicos de CE que derivaban de señales endocrinas y metabólicas muy diferentes.⁽⁴⁾ El tipo I: es el más frecuente (70-80 %), endometriode, bajo grado, diploide, receptor de estrógenos positivo, bien o moderadamente diferenciados y más común en pacientes obesas. Pacientes con CE tipo I tienden a tener una enfermedad confinada al útero y un pronóstico favorable.

En contraste, el CE tipo II (20-30 %) es más común en pacientes no obesas, con histología no endometriode, alto grado, aneuploide, pobremente diferenciado, receptor de hormonas negativo y asociado con alto riesgo de metástasis y mal

pronóstico. Mientras este sistema histórico ha sido útil, se reconoce en la actualidad la sustancial heterogeneidad de los tipos I y II de este cáncer.

La designación de tipo I y tipo II nunca ha sido parte de una estadificación formal o estratificación del riesgo, y así no tiene utilidad clínica más allá de proveer un marco conceptual de trabajo para comprender la patogénesis del CE.

1.2.2 Grado histológico

El grado de diferenciación celular y el subtipo histológico del CE se asigna de acuerdo a la apariencia bajo el microscopio y criterios patológicos predefinidos. Las características nucleares y la proporción de un tumor sólido en relación con las glándulas identificables definen el grado histológico, que constituye un factor pronóstico muy importante, ya que cuanto más bajo sea el grado mejor pronóstico (Tabla 1). El subtipo histológico se asigna por criterios morfológicos y a menudo con la ayuda de inmunomarcaje. La precisión patológica se obstaculiza por un diagnóstico poco reproducible, especialmente en los subtipos de alto grado (endometrioides G 3 y serosos).

Tabla 1. Grado histológico FIGO ⁽⁵⁾

Grado FIGO		Tumor sólido
G1	Bien diferenciado	≤ 5 % de patrón sólido no escamoso, no morular
G2	Moderadamente diferenciado	6-50 % de patrón sólido no escamoso, no morular
G3	Poco diferenciado	≥ 50 % de patrón sólido no escamoso, no morular

Los estudios describen desacuerdo entre los observadores y la necesidad de un consenso en el diagnóstico de subtipos histológicos en un tercio o más de los cánceres endometriales.⁽⁴⁸⁻⁵²⁾ El kappa estadístico global (medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos) para el grado de atribución de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) entre los patólogos es 0,41-0,68, indicativo de solo un nivel moderado de acuerdo.⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ La correspondencia entre el diagnóstico del espécimen obtenido en el estudio preoperatorio y la histerectomía final es también limitada.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾

1.2.3 Clasificación molecular

Varios equipos de investigación han establecido una clasificación molecular a partir de los perfiles de inmunohistoquímica o mutaciones para ayudar a distinguir subtipos de CE.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾ Alkushi y cols. describen siete marcadores inmunohistoquímicos para mejorar la distinción entre los histotipos de CE de alto riesgo y recientemente; otros investigadores, un conjunto de siete marcadores inmunohistoquímicos para la distinción entre los histotipos de CE de alto grado nuclear⁽⁵²⁾ y un panel de nueve proteínas que mejora la identificación de ambos subtipos, bajo y alto grado de CE,⁽⁶¹⁾ así como distintos perfiles mutacionales para los principales histotipos de CE.⁽⁶²⁾

Los datos moleculares también se han usado para estratificar las categorías de riesgo de recurrencia y muerte al utilizar perfiles de expresión de genes y análisis de número de copias para determinar el riesgo de recurrencia.^(63, 64) Aún en la enfermedad con estadio aparentemente temprano.⁽⁶⁵⁾

El más amplio estudio molecular de CE hasta la fecha ha sido el proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (ADGC), que incluyó una secuencia genómica completa, ensayos de inestabilidad microsatelital (IMS) y análisis de número de copias.⁽⁶⁶⁾ Esta información molecular sirvió para clasificar 232 adenocarcinomas endometriodes y serosos; en cuatro grupos – POLE ultra mutado, IMS hipermutado, número de copia (NC) bajo, y NC alto que se relaciona con la supervivencia libre de la enfermedad.

En el año 2014 la ESMO decidió actualizar las recomendaciones clínicas para el CE mediante una conferencia de consenso con un panel integrado por 40 expertos en representación de la Sociedad Europea de Radiólogos Oncólogos (ESTRO), la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) y la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO). Se tomó en consideración el extensivo trabajo del ADGC por cuatro grupos asignados: (Prevención y Screening del CE, Cirugía, Tratamiento Adyuvante y Enfermedad avanzada y recurrente).⁽⁶⁷⁾

Previamente tres cuestiones clínicas relevantes se identificaron para cada uno de los cuatro grupos de trabajo. Basado en niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo al Sistema de Graduación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Salud de los Estados Unidos de América, el grupo asignado al área quirúrgica estableció su consenso en los siguientes aspectos: ⁽⁶⁷⁾

1. ¿Cómo influye la condición médica en el tratamiento quirúrgico?
2. ¿Cuáles son las indicaciones y cuán extensa debe ser la linfadenectomía en el manejo del CE?

3. ¿Cuán radical debe ser la cirugía de acuerdo al estadio y los diferentes subtipos del CE?

Sobre estos preceptos se desarrollan hoy las investigaciones acerca de la cirugía y evaluación de la etapa del CE.

1.2.4 Factores pronósticos y estadificación

Aunque el CE es una enfermedad que, en base a los criterios de la FIGO, exige una estadificación quirúrgica. La valoración preterapéutica de las pacientes permite limitar la extensión de la cirugía sobre la base de los factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva.⁽⁶⁸⁾ Estos factores se adquieren con el estudio anatomopatológico de la muestra obtenida ya sea mediante la dilatación y curetaje endometrial o toma de biopsia por histeroscopia y por los estudios de imágenes.

Para la valoración de los factores de riesgo uterinos; (tamaño del tumor, invasión miometrial, afectación del estroma cervical, afectación del tercio uterino inferior), las pruebas de imagen recomendadas son la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la ecografía transvaginal/transrectal, en función de la disponibilidad de cada centro.⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

La estadificación del CE es quirúrgica-patológica y ésta se realiza según las reglas de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en acuerdo con las normas de estadificación de la FIGO 2009.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ Basado en este sistema de estadificación, los CE se dividen en cuatro estadios: limitados al cuerpo uterino: (estadio I), con extensión al cérvix uterino; (estadio II), con afectación a órganos pélvicos; (estadio

III), y extensión más allá de la pelvis verdadera; (estadio IV). Cada una de estas categorías se divide a su vez en otras subcategorías (Tabla 2).

Tabla 2. Estadificación del cáncer de endometrio FIGO ⁽⁶⁾

Etapas	Descripción
I	Tumor confinado al cuerpo del útero, incluyendo la afectación del epitelio glandular endocervical (a)
IA	Tumor limitado al endometrio o invade menos de la mitad del miometrio
IB	El tumor invade la mitad o más del miometrio
II	El tumor invade el tejido conectivo estromal del cérvix, pero no se extiende más allá del útero (a) (b)
III	Extensión local y/o regional del tumor (c)
IIIA	El tumor invade la serosa y/o los anejos (por extensión directa o metástasis)
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga y/o la mucosa del intestino (el edema buloso no es suficiente para clasificar el tumor como T4)
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales
<p>(a) Tanto G1, G2 como G3 (grado de diferenciación: bien, moderado y poco diferenciado).</p> <p>(b) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no estadio II.</p> <p>(c) La citología positiva se debe informar separada sin que modifique el estadio.</p>	

La estadificación es parte del estudio de extensión de la enfermedad y al mismo tiempo constituye en sí el primer paso en el tratamiento del CE, incluye: la histerectomía con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y

paraaórtica, además se recomienda la escisión del epiplón mayor para los tumores papilares serosos.^(29, 67, 75) La extensión de la estadificación del CE puede variar de acuerdo a la histología del cáncer, grado de diferenciación, distribución de la enfermedad, preferencia del cirujano y la práctica institucional.

La cirugía sola es generalmente suficiente para curar la etapa temprana del CE Tipo I: (bajo riesgo).^(76, 77) Sin embargo, se reconoce que los tumores con características de alto riesgo, Tipo II: (Papilares serosos y de células claras) y los Tipo I endometrioides poco diferenciados; tienen alta probabilidad de recurrencia y afectación ganglionar.⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ El mayor reto está en distinguir las características que abarcan la enfermedad de bajo, intermedio, y alto riesgo del CE antes de la cirugía para determinar la extensión de la estadificación.^(67, 82-84)

Existen diferentes sistemas para clasificar el riesgo de recurrencia y de afectación ganglionar en los estadios iniciales del CE. En esta investigación se utiliza el sistema de la Sociedad Europea de Oncólogos Médicos (ESMO)^(67, 68) por considerar que es el más práctico y claro (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación según riesgo de recurrencia en los estadios iniciales, ESMO

Grupo de riesgo	Estadio y grado histológico
Bajo Riesgo	IA G1-2 (Tipo 1)
Riesgo Intermedio	IA G-3 (Tipo 1) IB G1-2 (Tipo 1) II G1-2 (Tipo 1)
Alto riesgo	IB G-3 (Tipo 1) II G-3 (Tipo 1) Cualquier Tipo 2

Recientemente la ESMO ha establecido nuevos subgrupos para adoptar una terapéutica intraoperatoria como la decisión o no de explorar territorios ganglionares. Además, establece el tratamiento adyuvante de acuerdo a los factores de pronóstico que definen el riesgo de recidiva y muerte; que se obtienen con la cirugía de estadificación en cada paciente (Tabla 4).

El diseño de los grupos de riesgo está basado en estos factores de pronóstico clínico-patológico e incluyen: estadio FIGO, profundidad de la invasión miometrial, grado de diferenciación tumoral, tipo de tumor (endometrioides versus papilar seroso y células claras), invasión del espacio linfocelular (IELV) y el estado ganglionar.^(68, 85, 86)

Tabla 4. Grupos de riesgo para guiar el uso de tratamiento adyuvante ESMO ⁽⁶⁷⁾

Grupo de Riesgo	Estadío
Bajo	I A G1-2 (tipo I) sin invasión del espacio linfocelular (IELV)
Intermedio	I B G1-2 (tipo I) sin IELV
Alto-Intermedio	IA G3 (tipo I) con o sin IELV I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV inequívocamente positivo
Alto	IB G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio II III (tipo I) sin enfermedad residual Tipo 2
Avanzado	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto
Metastásico	IVB

Una vez realizada la estadificación quirúrgica patológica basada en los grupos de riesgo; antes descritos, se puede personalizar el tratamiento adyuvante al situar cada paciente en grupos específicos con riesgo de recurrencia y muerte por la enfermedad.

La IELV se ha postulado como un predictor de riesgo de afectación ganglionar, con lo que su identificación lleva a considerar la realización de una linfadenectomía de estadificación aún en casos de bajo y medio riesgo, según los criterios de la ESMO. Se ha identificado asimismo como un factor de mal pronóstico y de alto riesgo de recidiva, lo que haría tener que considerarlo a la hora de decidir el tratamiento adyuvante.⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾

La estadificación FIGO exige el conocimiento del estado de los ganglios por su valor de pronóstico, aunque no hay suficiente evidencia que la linfadenectomía sistemática cumpla un rol terapéutico. Por otro lado, este procedimiento no está exento de morbilidad (del 3% al 38%) y su realización requiere de un equipo entrenado de cirujanos ginecólogos oncólogos.

La afectación ganglionar en pacientes con adenocarcinoma endometriode (Tipo I) se da en el 14% de las mismas, y sólo afecta a la región aorto-cava de forma exclusiva en menos de un 3% de los casos. La linfadenectomía se realiza con fines de estadificación y permite clasificar a las pacientes en grupos de riesgo para poder decidir el tratamiento adyuvante adecuado en cada caso.⁽⁹⁰⁾

La necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y paraaórtica en todos los casos está en discusión. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales;^(91, 92) pero en estadios avanzados hay estudios que demuestran

que la realización de una linfadenectomía aortocava puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes.^(16, 17, 93, 94)

La decisión de realizar una linfadenectomía puede hacerse basado en los hallazgos preoperatorios del estudio de extensión o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, siempre evaluando el nivel de infiltración miometrial, tamaño y localización del tumor y grado nuclear.^(71, 95)

En ambos casos se asume que la correlación con el resultado anatomopatológico definitivo será del 80-90 %; dependiendo de las diferentes series, con lo que debe conocerse que existe la posibilidad, hasta un 15 % de casos, de sobreestadificación o infraestadificación; y que en este segundo caso supondrá la necesidad de reevaluar con la paciente la indicación de completar la cirugía de estadificación con linfadenectomía en segundo tiempo o bien valorar a suplirla con tratamiento adyuvante locorregional con radioterapia externa.

En casos en que existan dudas en el estudio preoperatorio o intraoperatorio del grupo de riesgo de la paciente, y/o que, estando indicada, se considere de riesgo la realización de una linfadenectomía paraaórtica por la situación clínica de la paciente, se puede plantear realizar una linfadenectomía pélvica que, en caso de ser negativa, se sabe existe un riesgo inferior al 3% de que haya afectación de ganglios paraaórticos.^(96, 97)

Por lo que respecta a la utilización de la técnica del ganglio centinela como un estándar de tratamiento en el cáncer de endometrio, la misma ha evolucionado aceleradamente en los últimos años. Esto se debe a dos grandes razones: una, la posibilidad de realizar una ultra estadificación: (técnicas anatomopatológicas

mejoradas que incluyen secciones profundas seriadas y análisis inmunohistoquímico), a los ganglios resecados, difícil de realizar en una linfadenectomía sistemática y dos, la disminución en los tiempos operatorios y comorbilidades ya destacadas.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾

1.2.5 Tratamiento adyuvante

La radioterapia (RT) tiene efecto sobre el control local y regional de la enfermedad, se indica para los casos de riesgo de recidiva intermedio y alto. En los estadios iniciales tiene impacto sobre el período libre de enfermedad, pero no sobre la supervivencia global. Se recomienda restringir su uso en los casos de bajo riesgo en función de los factores de pronósticos para conservar una herramienta terapéutica efectiva en los casos de recidiva loco-regional.⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

La indicación de radioterapia en el adenocarcinoma de endometrio viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾

Existe evidencia de moderada calidad de que la quimioterapia adyuvante tras cirugía primaria aumenta la supervivencia hasta en un 25% respecto a la radioterapia en cáncer de endometrio, estadios III y IV. Hay evidencia limitada de que se asocia a más efectos adversos y existe cierta incertidumbre de si la terapia con tres fármacos ofrece beneficios similares a los regímenes de dos fármacos en largo plazo.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ Los fármacos más activos son: doxorubicina, platinos y paclitaxel.

Dos estudios aleatorizados demostraron que la combinación de doxorubicina-cisplatino era superior a la monoterapia con doxorubicina en términos de índice

de respuestas y SLE por lo que se considera el tratamiento estándar durante los últimos años.⁽¹¹⁰⁾

Debe valorarse la dosis de doxorubicina en función de la existencia de cardiopatías, edad superior a 65 años y antecedentes previos de RT pélvica. La incorporación de los taxanos y la existencia de estudios que han demostrado que la combinación de paclitaxel con carboplatino o cisplatino consigue resultados similares, con mejor perfil de seguridad, han hecho de éste en un régimen preferible en primera línea.

El uso de tres fármacos no parece aumentar el beneficio clínico, pero sí el riesgo de la toxicidad asociada.⁽¹¹¹⁾ Se necesitan más estudios para determinar los regímenes más efectivos y menos tóxicos, y sí añadir tratamiento radioterápico mejora los resultados.

1.3 Supervivencia y factores de riesgo relacionados con el CE

En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como la probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. Cuando el suceso que se quiere evaluar ocurre en todos los pacientes, entonces se dispone de varias técnicas estadísticas que pueden aplicarse. Sin embargo, lo más habitual es que el suceso en cuestión: (la defunción, la recidiva, la reaparición de los síntomas); no se presente en todos los individuos. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta desfavorable como pueden ser: fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento.⁽¹¹²⁾

La supervivencia al año o a los 5 años, se expresa a menudo como indicador de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico.⁽¹¹³⁾

Un meta análisis de la Base de Datos Cochrane (Tabla 5), para la SLE, con cinco ECA y 3710 participantes, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres operadas por laparoscopia y las operadas por laparotomía: (HR 1,14, 95% CI 0,90 to 1,43).⁽³⁰⁾ El mismo meta análisis para la SG con 3993 participantes distribuidas en seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no evidenció diferencias en el riesgo de muerte entre los dos grupos: (HR 1,04, 95% CI 0,86 a 1,25).⁽¹¹⁾

Tabla 5. Supervivencia global en el adenocarcinoma endometrioide de endometrio en presumible estadio I operadas por laparoscopia.⁽³⁰⁾

ECA	n	Mediana de seguimiento (meses)	Recurrencias	SLE	Muertes por CE	SG
Malzoni ⁽¹¹⁴⁾	81	38,5	7 (8,6%)	91,4%	4	95%
Zullo ⁽¹¹⁵⁾	42	84,0	8 (19,0%)	81,0%	6	86,7%
Tozzi ⁽¹¹⁶⁾	63	44,0	8 (12,6%)	87,4%	11	83%
Lu ⁽¹¹⁷⁾	151	68,0			3	94%
Walker ⁽²⁹⁾	1682	59,3	210 (12,5%)	87,5%	152	89,8%
Janda ⁽²⁷⁾	190	54,0	12 (3,0%)	97,0%	15	92,0%

ECA. Ensayo clínico aleatorizado. SLE. Supervivencia libre de enfermedad
SG. Supervivencia global

La supervivencia en el cáncer de endometrio está relacionada con factores de riesgo de recurrencia y muerte siendo las metástasis a los ganglios regionales el más importante de esos factores.

Existe además un conjunto de factores de riesgo de padecer la enfermedad, cuyo efecto varía con relación al tipo de cirugía.

La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo para el CE. Pacientes obesas con frecuencia tienen otras comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y enfermedad coronaria. Se considera la obesidad mórbida cuando se presenta un índice de masa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$ o (un IMC $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ con enfermedades asociadas) por algunos como una contraindicación relativa para la cirugía laparoscópica. De particular preocupación es el compromiso cardiopulmonar y las dificultades con la ventilación resultado de un incremento de la presión intraabdominal.⁽¹¹⁸⁾ Este impedimento puede entorpecer la posición de Trendelemburg, necesaria para completar la operación, limitar el aprovechamiento del tiempo quirúrgico y aumentar la tasa de conversión a laparotomía.

Complicaciones posoperatorias como la infección y dehiscencia de la herida o el íleo sintomático también se incrementan. Finalmente debido a una larga estadía hospitalaria, el riesgo de trombosis y embolismo pulmonar es alto en pacientes obesas.⁽¹¹⁹⁾

La obesidad restringe el acceso peritoneal, dificulta el abordaje de los órganos pélvicos y la realización de una adecuada linfadenectomía, se asocia con

complicaciones anestésicas y a su vez están en proporción con el incremento de las tasas de conversión a laparotomía en la medida que aumenta el (IMC). Sin embargo, no hay consenso en cuanto a un límite superior por encima del cual la laparoscopia no deba ser considerada. La decisión es casi completamente del cirujano en dependencia y relación con la experiencia adquirida durante sus años de trabajo.^(120, 121)

Otro factor de riesgo está relacionado con la edad. La posición de Trendelenburg y la alta presión intraabdominal pudiera ser un reto para pacientes adultas mayores. Los procedimientos mínimamente invasivos han mostrado reducir complicaciones tales como: infarto del miocardio, trombosis venosa profunda y neumonía sin un significativo incremento en el tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea y estadía hospitalaria, lo cual demuestra que la estadificación laparoscópica es segura en la población anciana.^(25, 122)

Los resultados obtenidos del análisis de ECA como el LAP-2 permiten además ofrecer a las pacientes un consejo más preciso acerca de los riesgos y beneficios de la cirugía en pacientes ancianas con CE. El beneficio que aporta la cirugía mínimamente invasiva al disminuir la morbilidad posoperatoria inmediata resalta el impacto de la misma en los resultados a largo plazo.⁽¹²³⁾

En ocasiones, la conversión de una laparoscopia a laparotomía puede ser necesaria para completar un procedimiento de estadificación o prevenir un deterioro irreversible de la condición del paciente. Altas tasas de conversión están asociadas con una diseminación metastásica de la enfermedad, incremento del IMC y de la edad de la paciente. La razón más común para la conversión es una

insuficiente visualización causada por incapacidad para mantener una adecuada posición de Trendelenburg. Razones adicionales son las dificultades anatómicas tales como las adherencias densas y úteros demasiado grandes como para extraer a través del canal vaginal, así como el manejo de complicaciones transoperatorias. Consecuentemente hay un amplio rango de tasas de conversión reportadas en dependencia de la edad de la paciente, IMC, estadio de la enfermedad y experiencia del cirujano. Walker y colaboradores,⁽²⁹⁾ reportaron que en el 25.8% de 1682 pacientes en el estudio LAP-2 se debió convertir la cirugía a laparotomía, mientras que no hubo conversión en el estudio conducido por Zullo y colaboradores.⁽¹¹⁵⁾ Fanning y colaboradores⁽¹²⁴⁾ revisaron 235 procedimientos laparoscópicos en pacientes con CE. En su serie, 35 de sus casos se convirtieron a laparotomía o histerectomía vaginal.

Se conoce que, durante la cirugía laparoscópica, el cáncer que afecta al útero y los anejos es removido a través de la vagina, lo cual podría ser un motivo de preocupación para el incremento de la recurrencia en la cúpula vaginal. Afortunadamente no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencia en la cúpula vaginal notificada entre los accesos laparoscópicos y laparotómicos.⁽²⁹⁾ Algunos autores han estipulado que el uso del manipulador uterino durante la estadificación laparoscópica puede contribuir a la diseminación de células malignas desde la cavidad uterina a la cavidad pélvica a través de la trompas de Falopio.⁽¹²⁵⁾ Por el contrario un reciente artículo publicado por la Sociedad Italiana de Endoscopia Ginecológica que involucró a siete instituciones de ese país y reclutó a 951 pacientes divididas en dos grupos, 579 en los que se

utilizó el manipulador y 372 en los cuales no se utilizó, después de una mediana de seguimiento de 46 meses con un (rango entre 12 y 163 meses), la tasa de recurrencia fue de 13,5 para el grupo que utilizó manipulador uterino y de 11,6 para el grupo que no lo utilizó ($p=0,37$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.^(126, 127)

Ha habido un número de reportes de metástasis en el sitio de los puertos laparoscópicos en pacientes con CE.⁽¹²⁸⁾ En muchos de los casos esto se atribuye a una subestadificación inicial con enfermedad miliar o un CE microscópicamente diseminado y no debido a la laparoscopia *per se*. En el ensayo LAP2,⁽²⁹⁾ particular atención se le dio a la recurrencia en los sitios de los trocares laparoscópicos. En solo cuatro de 1696 pacientes: (0,24 %) se identificó recurrencia. Tres de estos casos fueron adenocarcinomas endometriodes grado 2 en estadios IB, IIIA y IIIC y un caso adicional estadio IVB de un carcinosarcoma.

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

Capítulo II. Materiales y métodos

El objetivo de este capítulo es describir la metodología utilizada en el proceso investigativo, los diferentes métodos expuestos anteriormente y procedimientos empleados para la recolección de la información y su análisis posterior. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo.

2.1 Universo de estudio y muestra

El universo estuvo formado por 88 pacientes atendidas en el CNCMA por CE en el período comprendido desde febrero del año 2012 a noviembre del 2017. La muestra quedó constituida por 70 pacientes con CE que cumplieron los criterios de selección (inclusión y exclusión) y recibieron intervención por CL durante el período del estudio. La inclusión de las pacientes por año se comportó de la siguiente manera: 15 en el año 2012, 7 en 2013, 12 en 2014, 7 en 2015, 16 en 2016 y 13 en 2017.

Los criterios de inclusión se refieren a la voluntariedad de participar en el estudio y al cumplimiento de los criterios de diagnóstico de CE, con los siguientes factores pronóstico:

- histología endometrioide,
- cualquier grado nuclear,
- histología no endometrioide (adenocarcinoma papilar seroso, adenocarcinoma de células claras, carcinosarcoma),
- clasificación I y II de la ASA (American Society of Anaesthesiology. Clasification).

Como criterios de exclusión se identificaron los siguientes:

- extensión clínica de la enfermedad a la pared pélvica,
- evidencia de enfermedad metastásica a distancia,
- pacientes con cirugías múltiples previas del hemiabdomen superior,
- tamaño del útero que imposibilite su extracción vaginal,
- pacientes que no deseen participar del estudio.

Los criterios de salida del estudio fueron:

- pacientes que no deseen continuar en el estudio.
- pacientes en los que no sea posible el seguimiento posoperatorio.

2.2 Dinámica de trabajo

Las pacientes atendidas en el CNCMA con diagnóstico presuntivo de CE se evaluaron en consulta externa por el investigador principal, se les realizó una evaluación clínica y se les indicaron los análisis complementarios de laboratorio que incluyeron: hemograma, conteo de leucocitos, plaquetas, coagulograma completo, grupo sanguíneo y factor RH.

La hemoquímica incluyó: glicemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, GGT (gamma glutamil transpeptidasa), fosfatasa alcalina, proteína C reactiva y LDH (Lactato Deshidrogenasa). Exámenes de orina como la cituria y urocultivo. Además, marcadores tumorales como el CA-125 para los tumores papilares serosos.

Los estudios imagenológicos preoperatorios que incluyeron, ultrasonido abdomino-pélvico y transvaginal, TC de tórax, abdomen y pelvis, simple o contrastada de acuerdo a su necesidad durante el estudio de extensión. Electrocardiograma,

ecocardiograma y evaluación por el Cardiólogo antes de la consulta de anestesiología.

El tipo histológico se determinó al obtener tejido endometrial mediante dilatación y legrado endometrial, biopsia por aspiración o histeroscopia.

Se le informó a cada paciente de la posibilidad de incluirse en la investigación dándole una explicación detallada de la misma y su metodología. Una vez obtenido los resultados de los análisis previos se reevaluaron las pacientes por el investigador y en caso de cumplir con los criterios de inclusión se obtuvo su consentimiento informado de participación (Anexo 1).

Todas las pacientes incluidas en la investigación se operaron por el mismo grupo quirúrgico donde el investigador principal fue el primer cirujano.

Las pacientes incluidas en el estudio, se siguieron por consulta externa por un período de hasta cinco años o más. En caso de no requerir tratamiento adyuvante, el seguimiento se realizó en consulta cada ocho semanas durante dos años, posteriormente, cada seis meses por un año y luego anualmente. Esta periodicidad se mantuvo con la finalidad de detectar eventos de persistencia o recaída de la enfermedad, cuya frecuencia es mayor en los dos primeros años posteriores al tratamiento quirúrgico.

Las pacientes que requirieron tratamiento adyuvante, de acuerdo al estadio quirúrgico y a los factores pronóstico, se remitieron al INOR para recibir adyuvancia con radioterapia, quimioterapia o ambas.

La radioterapia se empleó en dos modos: la braquiterapia, que es la modalidad con la cual se administra la radiación en cavidades, en este caso la cavidad

vaginal, con el objetivo de esterilizar las células sobre todo en la cúpula y el tercio superior de la vagina, sitio anatómico donde con más frecuencia recae el CE tipo endometriode; se aplicó siguiendo el algoritmo de la Clínica Mayo en aquellas pacientes con grado histológico poco diferenciado, evidencia de invasión del espacio linfovascular y en aquellas pacientes con invasión cervical y vaginal.⁽¹²⁹⁾ Se aplicaron de dos a tres sesiones administrando 800 cGy por cada una. La otra modalidad (radioterapia externa a la pelvis) se realizó de acuerdo a la planificación que realiza el radioterapeuta y se administró diariamente de lunes a viernes por cinco semanas a una dosis de 200 cGy por día para un total aproximado de 5000 cGy en 25 sesiones; esta radioterapia externa es seguida de la braquiterapia ya referida y se utilizó en aquellos pacientes con ganglios pélvicos positivos.

Las pacientes con requerimientos de quimioterapia recibieron seis ciclos de Carboplatino a 350 mg/m^2 , agente alquilante perteneciente al grupo de los cristales de platino y Paquitaxel, más conocido como Taxol, perteneciente al grupo de los taxanos a una dosis de 175 mg/m^2 . Cada ciclo se administró cada 21 días de acuerdo al estado de la función renal y la capacidad de recuperación de la médula ósea.

Otro grupo de pacientes recibió un tratamiento más agresivo con este esquema de quimioterapia primero, seguido de la radioterapia externa y de la braquiterapia. El seguimiento posterior fue el mismo que al planificado para el resto de las pacientes que no recibieron adyuvancia con la misma periodicidad. Este incluyó examen clínico, estudio hematológico, de la función hepática y renal y estudios

imagenológicos (ultrasonido abdominal y pélvico y tomografía axial computarizada simple y con contraste oral y endovenoso).

2.3 Descripción de la técnica quirúrgica

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó cirugía laparoscópica para tratamiento y estadificación del CE, según los parámetros de FIGO.⁵

La preparación preoperatoria se realizó de la forma siguiente:

Se aplicó 24 horas antes: restricciones dietéticas (dieta líquida 48 horas antes del proceder), (lo cual facilitó acomodar las asas intestinales en el hemiabdomen superior) y enemas evacuantes. Se indicó heparina de bajo peso molecular para la prevención de fenómenos trombóticos.

Se administró Cefazolina 2 g y Metronidazol 500 mg, 30 min previos al comienzo de la cirugía durante la inducción de la anestesia orotraqueal y a las tres horas de tratamiento quirúrgico, acorde al esquema de profilaxis de la sepsis relacionada con la cirugía; establecido en los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) del CNCMA.^(130, 131)

El procedimiento quirúrgico se realizó con el instrumental propio de la cirugía laparoscópica:

- laparoscopia de 0°, aunque el 30° puede ofrecer mejor visión en algunos pasos de la operación.
- pinza de agarre de ángulo recto o vascular que permita el control de un sangrado vascular mayor.
- pinza de agarre con mandíbulas de cocodrilo para la tracción del tejido linfático adyacente a los grandes vasos.

- pinza de electrocoagulación con fuente de corriente alterna monopolar y bipolar.
- disector ultrasónico.
- el manipulador uterino de Clermont-Ferrand (opcional).

A) Posición de la paciente

La paciente se colocó en decúbito supino, con las extremidades inferiores separadas en abducción y flexionadas en posición de talla vesical. La mesa quirúrgica en posición de Trendelenburg.

Para el acceso transperitoneal se mantienen las condiciones siguientes:

Equipo quirúrgico

El cirujano se colocó a la izquierda de la paciente y el ayudante de cámara, que es también primer ayudante, se colocó de inicio a la derecha de la paciente. Un tercer ayudante se situó entre las piernas flexionadas para colocar un manipulador uterino. El uso de este instrumento es opcional, ya que este puede no utilizarse si lo impiden las condiciones anatómicas, tales como: la estrechez vaginal o la atrofia marcada del cuello uterino. En circunstancias no favorables para su uso, se incorpora en lugar del manipulador una pinza de anillo con gasa en bolsa de látex para facilitar la elevación del útero.

Si es necesario el acceso al hemiabdomen superior el cirujano principal se coloca entre las piernas flexionadas de la paciente y los ayudantes a ambos lados de esta. Este segundo tiempo dependerá de las siguientes condiciones: la primera, si el estudio histológico muestra una variedad no endometrioides o endometrioides clasificado de alto grado, la segunda condición está en relación con los factores

pronóstico anatomopatológicos que se detectan una vez disecado el útero durante el acto quirúrgico en aquellas pacientes con variedad histológica endometriode. Una vez concluido el procedimiento se extrajo el útero a través de la vagina con ambas tubas uterinas y los ovarios, así como los ganglios pélvicos extirpados, además del omento mayor y los ganglios paraaórticos si fuera necesario.

B) Posición de los monitores

En un primer tiempo se colocaron uno o dos monitores hacia la región caudal de la paciente para visualizar la cirugía laparoscópica video asistida en la región de la pelvis, donde se desarrolló la histerectomía con doble ooforosalingectomía y la linfadenectomía de las cadenas ganglionares iliacas externas, internas y obturatrices. En un segundo tiempo y para acceder a la región paraaórtica el o los monitores se colocaron a la cabecera de la paciente.

C) Posición de los trocares

Una vez creado el neumoperitoneo con la aguja de Veress en la región infraumbilical, se colocó el primer trocar de 10 mm en dicha zona y se realizó una exploración laparoscópica de la cavidad abdominal. Los tres trocares accesorios se colocaron en diferentes posiciones:

- un trocar de 5 mm, 2 cm medial a la espina ilíaca anterior izquierda,
- un trocar de 5 mm, 2 cm medial a la espina ilíaca anterior derecha,
- un trocar de 10 mm, infra umbilical a nivel supra púbico en dependencia de la altura del fondo uterino,

Un quinto trocar fue utilizado a nivel de los flancos durante el tiempo paraaórtico.

Los aspectos técnicos de la cirugía laparoscópica en el CE se detallan a continuación. Se exploró de forma exhaustiva la cavidad abdominal: peritoneo parietal y visceral, hígado, cúpulas diafragmáticas, serosa del intestino delgado y colon, espacios parietocólicos y espacio de Douglas, así como ambos anejos y serosa uterina. Se inició la cirugía desarrollando los espacios avasculares de la pelvis para realizar la linfadenectomía. Los puntos de referencia más importantes que delimitan el campo de disección quirúrgico son: la vena ilíaca externa, el músculo obturador insertado en el hueso ilíaco en dirección lateral, el ligamento umbilical obliterado y el uréter medial, la arteria circunfleja y el ligamento de Cooper en sentido caudal, así como la bifurcación de la arteria ilíaca común en sentido cefálico y el músculo elevador del ano en profundidad.

La disección comenzó a partir de la sección del peritoneo al nivel del ligamento redondo, encima de la vena ilíaca externa y extendiéndola paralela al ligamento infundibulopélvico hasta llegar a unos centímetros del ciego. Se disecó y preparó el espacio paravesical situado entre la vena ilíaca externa y el ligamento umbilical obliterado, que incluye en profundidad la fosa obturatriz con sus dos niveles y el nervio obturador. A continuación, se realizó la disección del espacio pararectal situado entre el uréter y la vena hipogástrica hasta llegar al fascículo puborectal, uno de los componentes del músculo elevador del ano. En el centro de este espacio queda la vena y arteria uterina la cual fue obliterada con corriente bipolar.

Una vez terminada la disección de los espacios anatómicos se comenzó la linfadenectomía de las cadenas ganglionares ilíaca externa, ilíaca interna (hipogástrica) y obturatriz de ambos lados. Se utilizaron pinzas de agarre con

mandíbulas de cocodrilo, electro coagulador bipolar y tijeras hasta dejar expuestos los grandes vasos de la pelvis, el nervio obturador y la fosa obturatriz hasta su nivel profundo por debajo del nervio obturador. El musculo elevador del ano quedó como límite inferior de la disección (Figura 1). El tejido linfático se colocó en bolsas de látex y se dejó en lo profundo de ambas fosas obturatrices hasta completar el proceder quirúrgico.

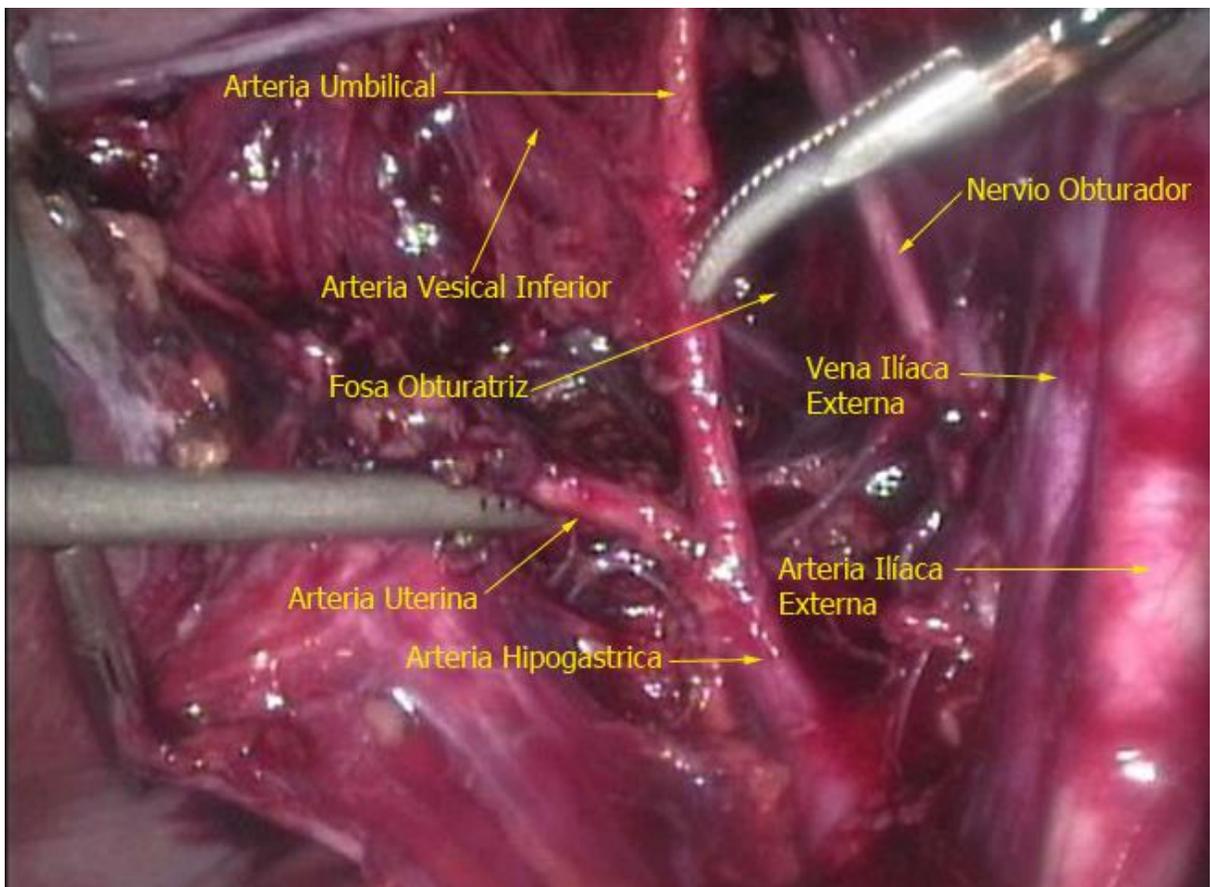


Figura1. Disección anatómica de la linfadenectomía pélvica

Se inició entonces la histerectomía con la apertura de la hoja anterior del ligamento ancho hasta el repliegue vesicouterino y se separó la vejiga en sentido caudal. Se electrofulguraron y cortaron los ligamentos infundíbulo pélvicos y se extendió la incisión hasta los ligamentos útero sacros que también fueron seccionados. Se abrió la cúpula vaginal y se extrajo el útero y el tejido linfático en las bolsas de látex. Se realizó control hemostático en la pelvis y el borde superior de la vagina con corriente bipolar.

Para el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica, una vez que se extrajo el útero, este se abrió longitudinalmente hasta llegar a la cavidad endometrial (Figura 2), para buscar otros factores pronóstico anatómicos adversos como son: diámetro del tumor > de 2 cm, infiltración de la pared miometrial \geq de un 50 %, localización del tumor en el fondo uterino o hacia los cuernos y extensión de la enfermedad al estroma cervical.⁽¹³²⁾

Si los factores pronóstico anatómicos adversos presentes en el útero se unen a otros descritos antes del acto quirúrgico como son: variedad histológica no endometriode y grado nuclear alto, entonces se extendió la linfadenectomía a la región paraaórtica hasta la arteria mesentérica inferior y posteriormente hasta la vena renal izquierda.

Si el estudio histológico previo a la cirugía correspondió con un adenocarcinoma tipo II (adenocarcinoma papilar seroso, adenocarcinoma de células claras, carcinosarcoma) o un adenocarcinoma tipo I, endometriode indiferenciado, entonces se realizó linfadenectomía paraaórtica , desde el inicio de la cirugía.⁽¹³³⁾

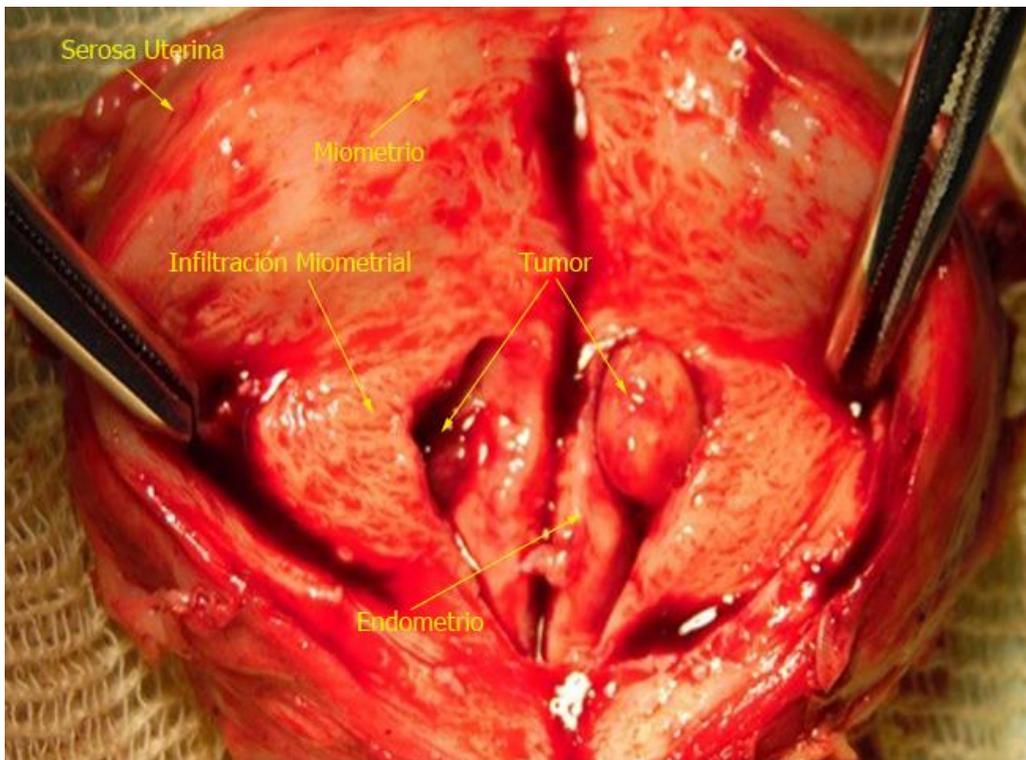


Figura 2. Evaluación intraoperatoria del útero

Para el segundo tiempo de la linfadenectomía el cirujano permaneció a la izquierda de la paciente hasta llegar a la arteria mesentérica inferior, a partir de aquí el monitor o los monitores se colocaron a la cabecera de la paciente y el cirujano entre ambas piernas flexionadas. Como variante técnica también se colocó el monitor a la derecha de la paciente y los dos cirujanos a la izquierda de manera que la vena cava y la arteria aorta se vieron horizontales en el monitor para la disección paracava. Una vez que se concluyó, se cambió la posición del monitor y se colocó a la izquierda de la paciente y los cirujanos a la derecha para desarrollar la linfadenectomía paraaórtica.

La sección del peritoneo se extendió por la pared posterior del abdomen, cruzando por encima de la arteria aorta y vena cava inferior hasta llegar al asa fija, ángulo

de Treitz. Posteriormente, se elevó el meso ileoyeyunal hasta exponer los grandes vasos. Se tomaron como límites laterales ambos uréteres, y como límite cefálico la vena renal izquierda. La disección con la apertura de la vaina aortocava se inició exponiendo la pared de ambos vasos y comenzando la linfadenectomía paraaórtica y paracava hasta llegar a la arteria mesentérica inferior en un primer tiempo, teniendo extremo cuidado de no dañarla ni tampoco al plexo hipogástrico inferior que transcurre en su trayecto. Se utilizó el bisturí armónico para controlar las ramas lumbares que se extienden en sentido lateral a través del tejido linfático. Una vez superado este punto anatómico se amplió el proceder hasta la vena renal izquierda (Figuras 3 y 4).

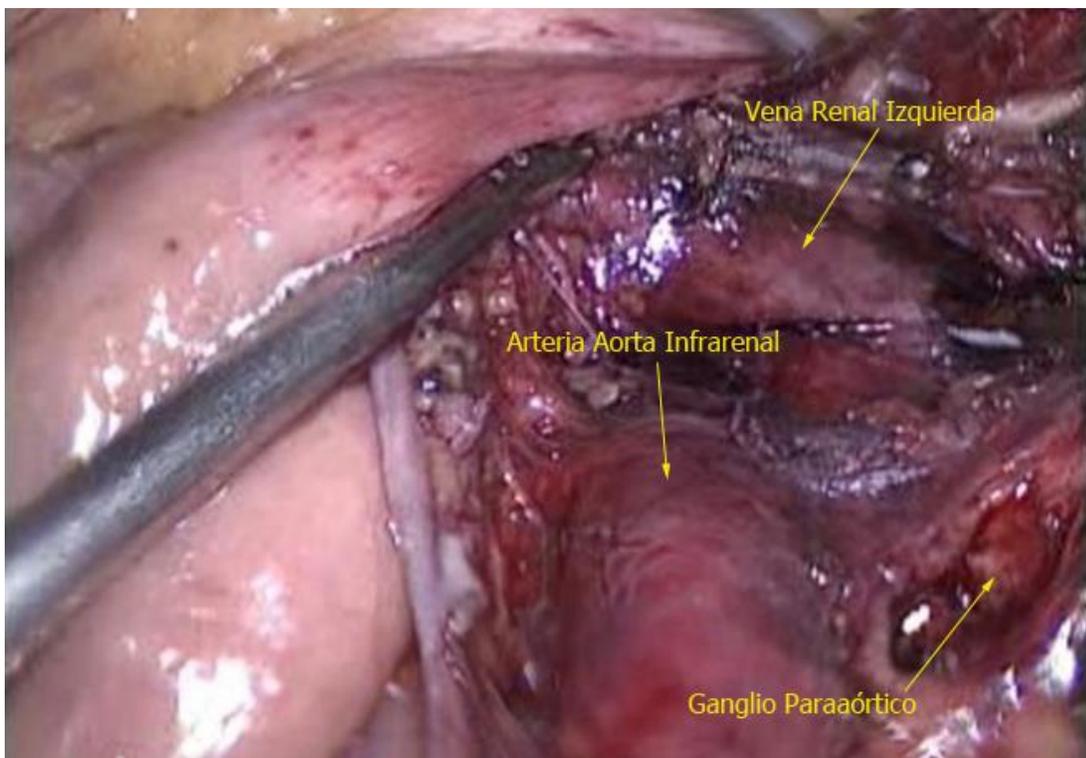


Figura 3. Límite superior de la linfadenectomía paraaórtica (Vena Renal Izquierda)

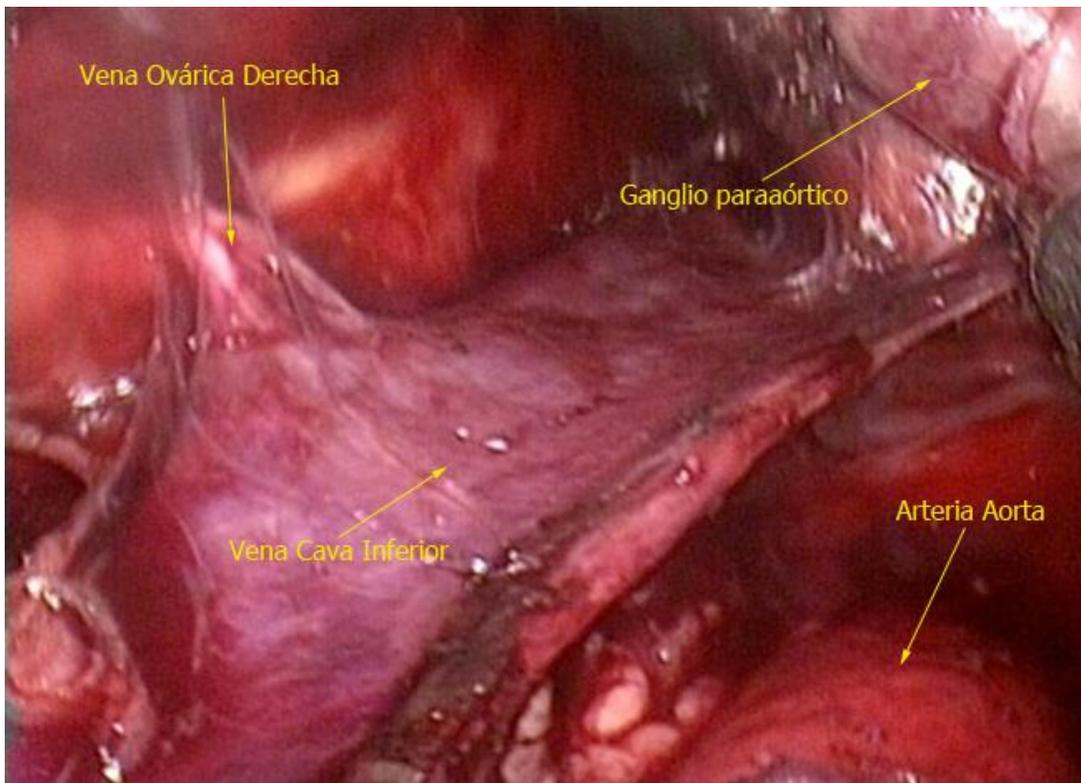


Figura 4. Límite superior de la disección de la vena cava

El tejido linfático extirpado hasta la arteria mesentérica inferior se separó del tejido ganglionar extirpado por encima de la misma y hasta la vena renal izquierda. El tejido ganglionar cosechado en la región paracava hasta la inserción de la vena ovárica se colocó en bolsas de látex que se extrajeron a través de la vagina.

Al terminar el proceder se realizó el control de la hemostasia, se realizó lavado con solución salina al 0,9 % y se succionó la sangre residual. Se colocaron drenajes de Penrose desde la pelvis a la vagina, donde permaneció in situ por 48 horas. El peritoneo parietal se dejó abierto para facilitar la absorción peritoneal del fluido linfático. La vagina se cerró con sutura sintética de absorción media sin involucrar el drenaje.

Otra variante técnica; el acceso extraperitoneal, permitió acceder a los ganglios retroperitoneales lumbares sin necesidad de entrar a la cavidad abdominal. Es una forma conveniente de realizar la linfadenectomía en pacientes obesas, ya que evita al cirujano el contacto con las asas intestinales y el resto de los órganos intraperitoneales.

Al espacio extraperitoneal se accedió a través de una pequeña incisión de 2-3 cm en la fosa ilíaca izquierda en un punto donde se unen el tercio lateral con los dos tercios mediales de una línea imaginaria entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior izquierda. Es como el punto de Mc Burney, pero del lado izquierdo. Se disecó por planos hasta superar la aponeurosis del músculo oblicuo externo y se accedió al espacio preperitoneal. A partir de este momento, se realizó una disección roma digital hasta localizar la arteria ilíaca común y su bifurcación. A continuación, se colocó el trocar de 10 mm preferiblemente con balón para introducir un lente de 0° o 45°. Una vez dentro del espacio extraperitoneal creado se localizó el uréter y los vasos ováricos, los cuales quedaron situados en la zona superior de la pantalla del monitor, la arteria ilíaca común izquierda con su bifurcación quedó en sentido caudal y la aorta inframesentérica en sentido cefálico (Figura 5 y 6).

Posterior a la creación del espacio extraperitoneal, se colocaron los trocares de trabajo que son: dos de 5 mm cada uno a nivel de la línea media axilar que une la cresta ilíaca y el último arco costal, distancia de aproximadamente 10 cm. El dióxido de carbono, a su vez, creó el espacio en sentido cefálico hasta visualizar la arteria mesentérica inferior primero, la vena cava, el uréter, los vasos ováricos en

su emergencia a la izquierda, la vena renal izquierda como límite cefálico y el peritoneo como techo de este espacio.

Se comenzó entonces la disección paracava y paraaórtica con disección ultrasónica y coagulación bipolar. Los ganglios cosechados se colocaron en una bolsa de látex y se extrajeron a través de la incisión del puerto de más diámetro o a través de la vagina, una vez terminada la histerectomía.

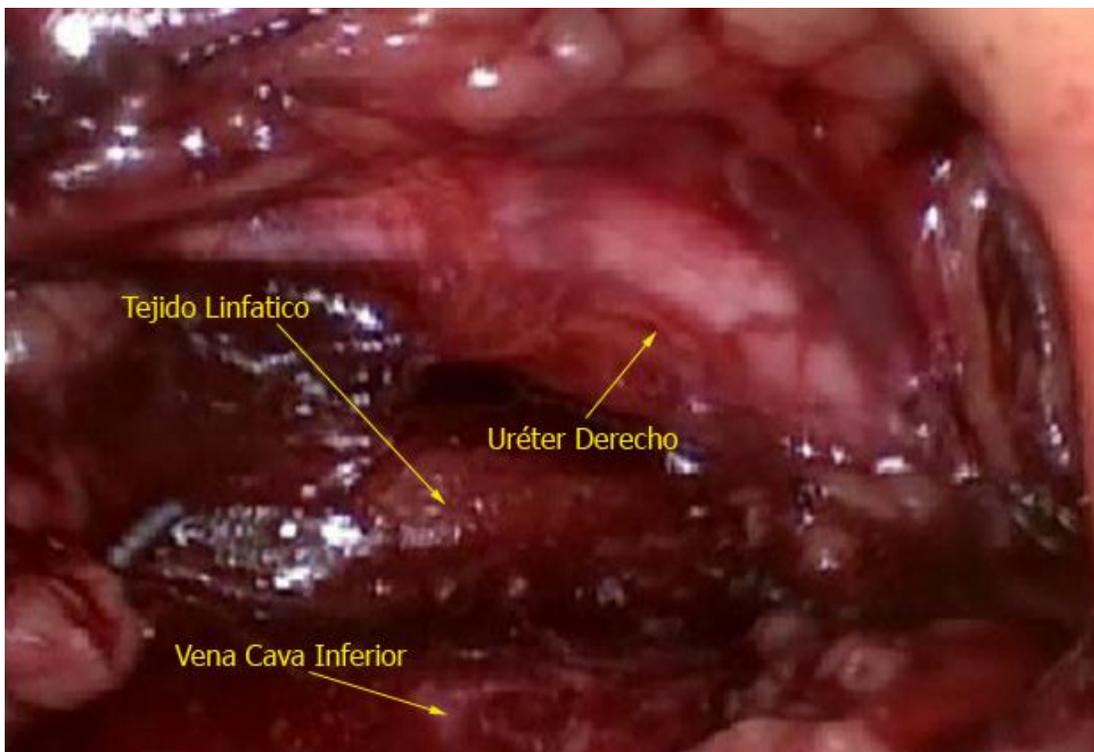


Figura 5. Uréter derecho

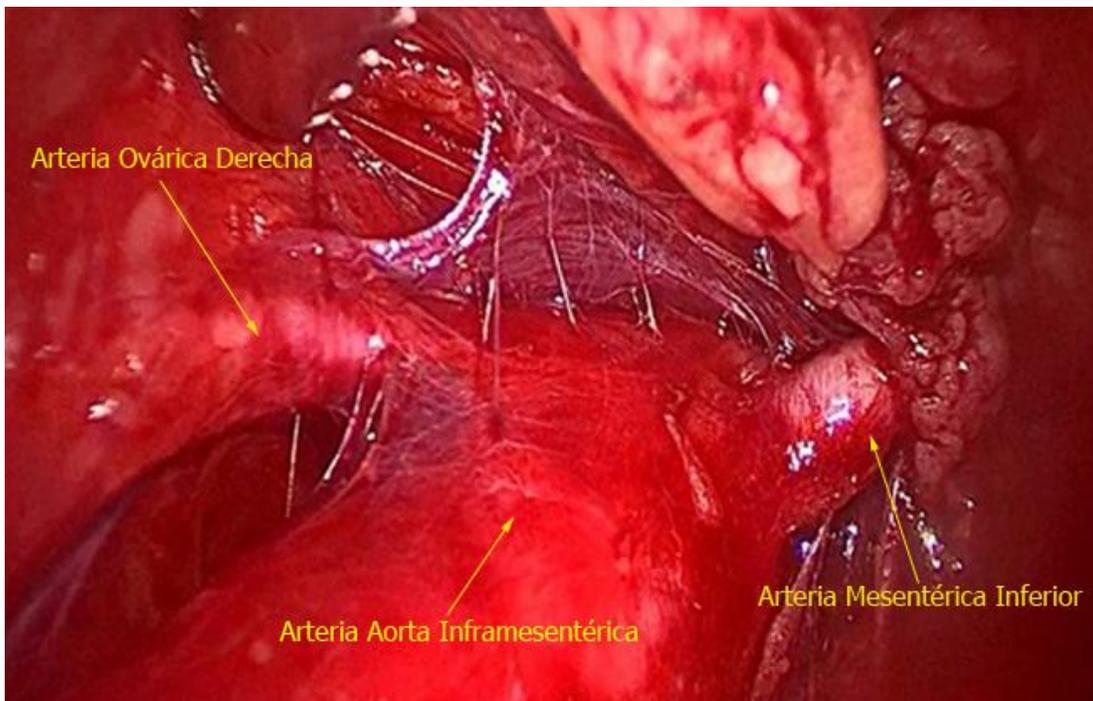


Figura 6. Aorta inframesentérica

2.4 Variables del estudio, recogida y análisis de la información

La operacionalización de las variables se encuentra en el Anexo 2. Se dividieron en relación con los objetivos del estudio en:

VARIABLES PRINCIPALES

- Factibilidad técnica de la cirugía de estadificación.
- Seguridad.
- Supervivencia libre de enfermedad.
- Supervivencia global.

VARIABLES SECUNDARIAS

- Índice de masa corporal.
- Diagnóstico preoperatorio.
- Tiempo quirúrgico.

- Pérdidas sanguíneas transoperatorias.
- Estadía hospitalaria postoperatoria.
- Complicaciones intraoperatorias.
- Complicaciones postoperatorias.
- Variedad histológica.
- Grado de diferenciación del tumor.
- Infiltración miometrial.
- Permeación vascular y linfática.
- Ganglios pélvicos extraídos.
- Ganglios paraaórticos extraídos.
- Metástasis a los ganglios pélvicos.
- Metástasis a los ganglios paraaórticos.
- Localización de las metástasis ganglionares paraaórticas.
- Estadío anatomopatológico.
- Tratamiento adyuvante.

Para la recolección de la información sobre las variables en estudio se confeccionó una planilla de recolección de datos cuya fuente fue la historia clínica de las pacientes. En esta se incluyeron todas las variables que fueron necesarias para alcanzar los objetivos trazados en la investigación (Anexo 3) y fue llenada por el investigador principal y los investigadores participantes en el estudio. Con la información recogida se confeccionó la base de datos digital en el sistema Excel del paquete de Office en Windows XP, de acuerdo a las variables seleccionadas y operacionalizadas según los objetivos de la investigación.

Para el análisis de las variables en estudio se realizaron tres evaluaciones: previa para la inclusión en el estudio, intraoperatoria y postoperatoria.

Las pacientes con diagnóstico de CE se evaluaron para determinar si cumplían o no los criterios de inclusión. Para ello, se realizó un análisis de la extensión de la enfermedad a través de la anamnesis, los resultados de los análisis complementarios de laboratorio, de los estudios anatomopatológicos e imagenológicos. Se incorporaron a la investigación aquellas pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

La evaluación intraoperatoria de la cirugía laparoscópica se realizó por el grupo quirúrgico dirigido por el cirujano principal. Se midió el tiempo de duración de la cirugía (en minutos), el sangrado transoperatorio (en ml), la factibilidad o no de realizar todo el procedimiento por la vía laparoscópica y las complicaciones transoperatorias. Al mismo tiempo se realizó el examen del útero en busca de factores anatomopatológicos adversos para la realización de la linfadenectomía paraaórtica en los adenocarcinomas tipo I endometrioides.

Una evaluación postoperatoria se realizó en el momento del alta de la paciente, donde se reflejó la estancia hospitalaria y las complicaciones postoperatorias inmediatas (Anexo 3). Una nueva evaluación postoperatoria se realizó al mes para el análisis de la evolución postquirúrgica y el resultado del estudio anatomopatológico. Una vez establecido el riesgo de recurrencia y muerte a partir del análisis de la presencia de factores de mal pronóstico se indicó el tratamiento adyuvante.

El análisis estadístico de supervivencia se realizó con la versión 21 del sistema estadístico SPSS. Se utilizó en una computadora Pentium 4 a 2,8 Mhz. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de acuerdo con el tipo de investigación diseñada, determinándose las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para cada variable cualitativa. Para las cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rangos y desviación estándar). El análisis de varianza (ANOVA) de una vía se empleó para contrastar las diferencias de medias del tiempo quirúrgico entre las categorías de la valoración nutricional de las pacientes.

El método de Kaplan-Meyer se utilizó para estimar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Las curvas de supervivencia se compararon a través de la prueba de log-rank. Las pacientes sin eventos (muerte o recaída) al final del período de seguimiento (31 de diciembre del 2018) se consideraron censuradas a la derecha. Se tomó un valor de $p < 0,05$ como significativo para todas las pruebas estadísticas realizadas. Los resultados se presentaron en tablas y figuras para su mejor análisis y comprensión.

El procesamiento estadístico de la información se realizó por una especialista en estadística y el investigador principal, a través de toda la investigación y una vez concluida la misma.

2.5 Consideraciones éticas

El estudio se realizó en concordancia con la Declaración de Helsinki (2013)⁽¹³⁴⁾ y la International Ethical Guide lines on Epidemiological Studies. CIOMS Ginebra; 2009.⁽¹³⁵⁾

La investigación comenzó luego de la aprobación de las solicitudes al Consejo Científico del Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso y el Comité de Ética de las Investigaciones Científicas (CEIC). Se elaboró el protocolo y el modelo de Consentimiento Informado (Anexo 1) donde se les explica a las pacientes y a los familiares de manera oral y escrita todo lo referente al tratamiento y evolución del CE. Se les informó a la paciente y testigos que no renunciaba a cualquier derecho legal o liberaba al investigador y a la institución, de sus obligaciones ni de sus responsabilidades. Se utilizó un lenguaje comprensible para todas las pacientes y sus familiares. Se les informó de la confidencialidad de su identidad durante la investigación.

Todos los datos recolectados se llevaron a una base de datos manteniendo el principio de privacidad y confidencialidad. El investigador no coaccionó ni influyó a pacientes ni familiares para participar o continuar participando en el estudio en caso de que decidiera abandonarlo. Se respondieron de forma satisfactoria, todas las cuestiones de interés para la paciente y sus familiares.

Respecto a las relaciones entre riesgos, costos y beneficios, se tomó en cuenta que el riesgo para la paciente a la cual se le realiza la cirugía para tratamiento y evaluación de la etapa del CE por la vía laparoscópica es similar al del tratamiento quirúrgico convencional. El personal médico que ejecutó el procedimiento estaba debidamente preparado para enfrentar las posibles complicaciones. Si el abordaje laparoscópico no hubiera sido factible se podía realizar la intervención quirúrgica convencional.

La introducción del procedimiento laparoscópico es costosa por la necesidad del equipamiento, sin embargo, una vez establecido se logran disminuir los costos sociales y monetarios. Esto se debe a la disminución del dolor asociado a la intervención quirúrgica, así como menor pérdida sanguínea, morbilidad intra y posoperatoria y estadía hospitalaria.^(7, 22, 24, 25, 115, 119, 136, 137) Además, la paciente en un breve período de tiempo puede recibir el tratamiento adyuvante sin riesgos de hernias abdominales por el efecto de la radioterapia y quimioterapia sobre una pared abdominal debilitada. El cambio de la cirugía convencional a la cirugía laparoscópica no afecta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de estas pacientes.^(30, 38, 138)

Todas las pacientes se consideraron personas vulnerables. En Cuba los pacientes enfermos de cáncer reciben una protección especial. El estudio responde a la necesidad de disminuir el riesgo en un tratamiento; con el consiguiente beneficio de la práctica o la intervención derivada de esta investigación.

Como conclusión del capítulo, se realizó un estudio descriptivo observacional, prospectivo con las pacientes operadas por un diagnóstico de CE en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso entre febrero de 2012 y noviembre de 2017, con un seguimiento hasta diciembre de 2018. Se incluyeron pacientes diagnosticadas en la institución y aquellas remitidas de cualquier centro hospitalario del país que reuniera los criterios de inclusión.

El proceso investigativo se estructuró sobre una plataforma de proyecto de investigación asociado a programa nacional Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba - CITMA - en el programa correspondiente a

“Organización, eficiencia y calidad en los servicios”. Se creó una base de datos los cuales se analizaron según el tipo de variable y la relación estadística oportuna para cada caso.

El sistema SPSS versión 21 fue el programa estadístico utilizado. Se emplearon las pruebas de Análisis de varianza (ANOVA) de una vía, el método de Kaplan-Meyer para estimar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como la prueba de log-rank para comparar las curvas de supervivencia para las diferentes categorías de las variables de estudio.

Se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas basadas en la declaración de Helsinki, por tratarse además de un grupo de personas vulnerables. Se confeccionó un consentimiento informado a firmar por la paciente y su familiar.

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Capítulo III. Resultados y discusión

El objetivo de este capítulo es exponer los resultados de la investigación realizada con la supervivencia en las pacientes con CE al utilizar la cirugía laparoscópica como tratamiento y para la estadificación de la enfermedad. Además, se analizan las variables perioperatorias que permiten evaluar la factibilidad y seguridad de la cirugía, se determinan las asociaciones de las variables anatomopatológicas y del tratamiento adyuvante, en las pacientes que se utilizó, con la supervivencia libre de enfermedad y global.

3.1 Descripción de la muestra estudiada y las variables preoperatorias

La edad media de las 70 pacientes de la serie fue de 63 ± 10 años, mientras la mediana fue de 64 años, con rango entre 39 y 86 años es decir que existe gran similitud entre la media y la mediana en las pacientes con CE. El 90 % de las pacientes tenían 50 años o más (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de las pacientes con CE según los grupos de edades

Grupos de edad, años	No.	%	% acumulado
80-89	3	4,3	4,3
70-79	19	27,1	31,4
60-69	24	34,3	65,7
50-59	17	24,3	90,0
40-49	6	8,6	98,6
30-39	1	1,4	100
Total	70	100,0	

Estos resultados son similares a los reportados en la literatura internacional, donde más del 90 % de los casos de cáncer endometrial ocurre en mujeres mayores de 50 años y el 75 % en la postmenopausia, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 63 años. Y se reporta solo un 4 % de mujeres con CE menores de 40 años.^(67, 139) En esta serie, una de las pacientes (1,4 %) tenía menos de 40 años.

En la Figura 8 se observa la frecuencia observada en la distribución de las pacientes según el diagnóstico preoperatorio. Hubo un predominio del carcinoma endometriode en 60 % de las pacientes. Onstad, Flegal y cols. plantearon que la frecuencia del CE tipo endometriode está en relación con los altos índices de obesidad en el mundo.^(140, 141)

En la serie estudiada la variedad no endometriode se elevó a un 40 %. Esto se atribuyó al hecho de que la mayoría de las pacientes se remiten con diagnóstico de CE de alto riesgo por su tipo histológico o por ser obesas para ser operadas y realizar la evaluación de la etapa de este tumor por cirugía laparoscópica en el CNCMA. Esta institución es la única en el país donde se realiza este procedimiento.

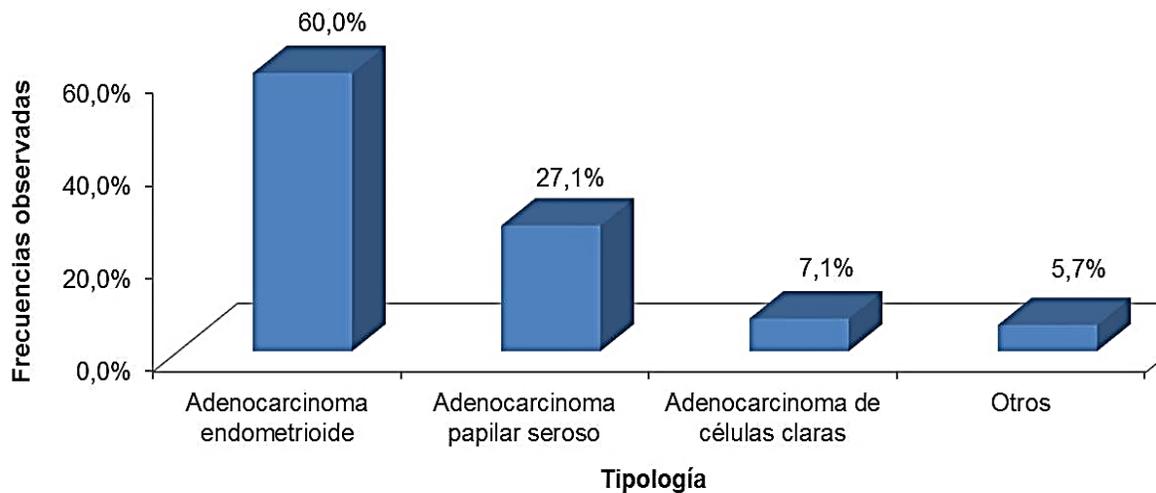


Figura 8. Frecuencia observada en la distribución de las pacientes con CE según el diagnóstico preoperatorio

Históricamente el CE se clasifica en dos tipos, de acuerdo a características clínico patológicas y moleculares: el Tipo I es el más común de los CE, el adenocarcinoma endometriode (80-90 %) y el Tipo II (10-20 %) comprende los subtipos no endometriodes tales como: el papilar seroso, de células claras, y los carcinomas indiferenciados, así como el carcinosarcoma también conocido como tumor mülleriano mixto maligno.⁽⁶⁸⁾

Cuando se analiza el IMC de las pacientes se observa que casi el 80 % tienen un peso por encima de lo normal, 34 pacientes (48,6 %) obesas con $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, y 21 pacientes (30,0%) sobrepeso con $IMC 25-29,9 \text{ Kg/m}^2$ (Figura 9). El índice de masa corporal medio fue de $(32,1 \pm 10,5) \text{ Kg/m}^2$ con rango entre 18,9 y 97,7 Kg/m^2 . Estos datos superan los reportados en otros grupos de mujeres con CE donde el IMC estuvo elevado en menos de 60 % de acuerdo a la bibliografía reciente.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾

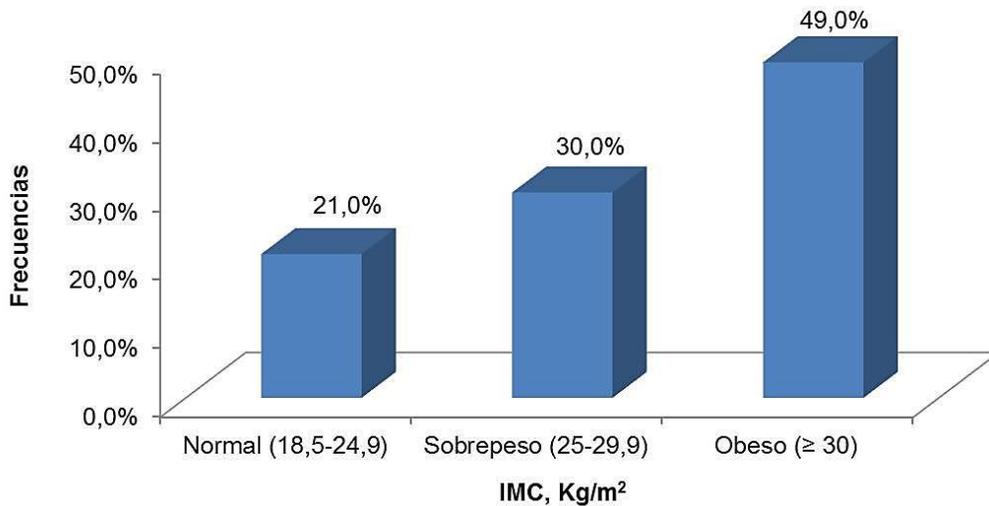


Figura 9. Frecuencias de la distribución de las pacientes con CE según IMC

En relación a otros tipos de cáncer la incidencia y mortalidad del CE continúa en crecimiento. Este incremento es el resultado de la obesidad con carácter de epidemia alrededor del mundo. Más de la mitad de los CE son actualmente atribuibles a la obesidad, la cual se reconoce como un factor de riesgo independiente para la enfermedad.⁽¹⁴⁶⁾ De hecho, aproximadamente el 57 % de los CE en EE.UU. se relacionan con el sobrepeso y la obesidad.^(143, 146, 147)

En un meta análisis de 26 estudios por el American Institute for Cancer Research, por cada incremento del IMC en cinco unidades, hubo un 50 % de aumento en el riesgo relativo (RR).⁽¹⁴⁷⁾ El CE tipo endometriode es el subtipo histológico predominantemente ligado a la obesidad. Sin embargo, la incidencia de otros subtipos más agresivos no endometriodes (tales como los papilares serosos, de células claras y carcinosarcoma) recientemente se encontró están relacionados también con el incremento del IMC.⁽¹⁴⁸⁾

Una vez diagnosticado el CE, si la paciente es obesa empeoran los resultados. Al comparar mujeres con IMC elevado y otras con IMC normal, el RR de mortalidad específica por la enfermedad en una mujer obesa con IMC de 30 a 34,9 Kg/m² es 2,53, y aún más sorprendente, para la morbilidad de mujeres con IMC mayor de 40 Kg/m², el RR es de 6,25.^(142, 149) Además la obesidad tiene un impacto negativo en todas las causas de muerte. En un estudio retrospectivo de mujeres con CE temprano, las mujeres obesas mórbidas (IMC \geq 35 Kg/m² con enfermedad asociada) tuvieron tasas de mortalidad más altas comparadas con mujeres con IMC normal. El 67 % de las muertes en mujeres con IMC elevado se relacionó con la obesidad y no con el cáncer.^(150, 151)

La obesidad en la mujer continúa incrementándose, por lo que se espera aumente la incidencia del CE también en los países desarrollados.^(143, 152) Un modelo de regresión lineal multivariada, el cual incluye tasas de obesidad, histerectomías y hábito de fumar, predice que para el año 2030, la incidencia de CE alcanzará 42,13 casos por cada 100,000 mujeres. Esto representa un incremento escalonado de 55 % sobre la incidencia en 2010 en países desarrollados.^(150, 153, 154) En Cuba en una encuesta nacional sobre factores de riesgo cardiovasculares se reportó sobrepeso en el 42 % de la población, de estos, el 47 por ciento pertenecía al sexo femenino, de ellas el 18,1 % eran obesas.^(155, 156)

3.2 Resultados de la intervención quirúrgica

En la Tabla 7 se muestran las tasas de SLE y SG anualmente por 5 años y se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de enfermedad observada en ambos grupos de pacientes,

según presencia de obesidad o no, con una media de 60,3 meses y 61,5 meses, respectivamente ($X^2= 0,114$, $p = 0,73$). Tampoco se observan diferencias significativas entre la SG observada en ambos grupos de pacientes, que fue de 60,7 meses y 65,5 meses, respectivamente ($X^2= 1,158$, $p = 0,28$).

Tabla 7. Supervivencia de las pacientes según presencia de obesidad

Tiempo (meses)	Supervivencia libre enfermedad (%)		Supervivencia Global (%)	
	Obesas n=34	No obesas n=36	Obesas n=34	No obesas n=36
12	97	94,2	96,6	100,0
24	82,2	89,7	87,4	100,0
36	77,8	89,7	82,2	93,8
48	77,8	80,7	75,9	93,8
60	77,8	80,7	75,9	93,8
>60	77,8	80,7	75,9	70,3
	$X^2=0,114$, $p=0,736$		$X^2=1,158$, $p=0,282$	

Si bien, la obesidad es un factor de riesgo en la aparición de un CE tipo endometriode, en esta serie no influyó en la supervivencia libre de enfermedad y global en comparación con las pacientes no obesas como factor de riesgo independiente para la supervivencia. La obesidad es característica de las pacientes con cáncer de endometrio tipo I endometriode, que está relacionado con factores de mejor pronóstico, con tasas de supervivencia de un 80 % a los 5 años en estadios iniciales, pero que disminuyen cuando se relaciona con

enfermedades como la diabetes. En el tipo II con menos incidencia de obesidad y diabetes y a pesar de tener peor pronóstico no se observa esta incidencia.⁽¹⁵⁷⁾ En nuestra serie el 60 % de las pacientes tuvo diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tipo I.

Las Figuras 10 y 11 muestran la relación de la obesidad con la SLE y la SG, respectivamente, en las pacientes con CE operadas por vía laparoscópica. Las pruebas de hipótesis a través del test estadístico log-rank mostraron, que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre las pacientes no obesas y obesas ($p=0,77$) y al igual que en la SG ($p=0,40$).

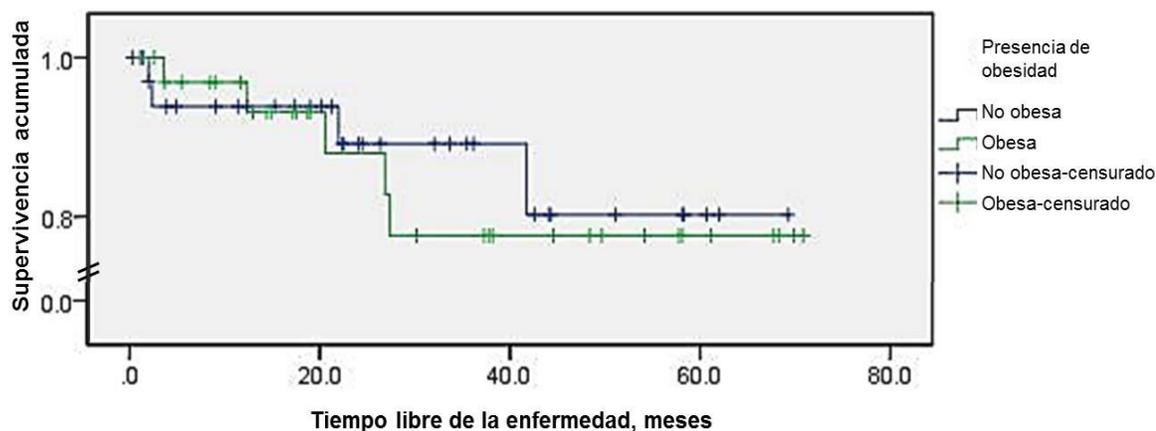


Figura 10. Funciones de supervivencia libre de enfermedad, según presencia de obesidad

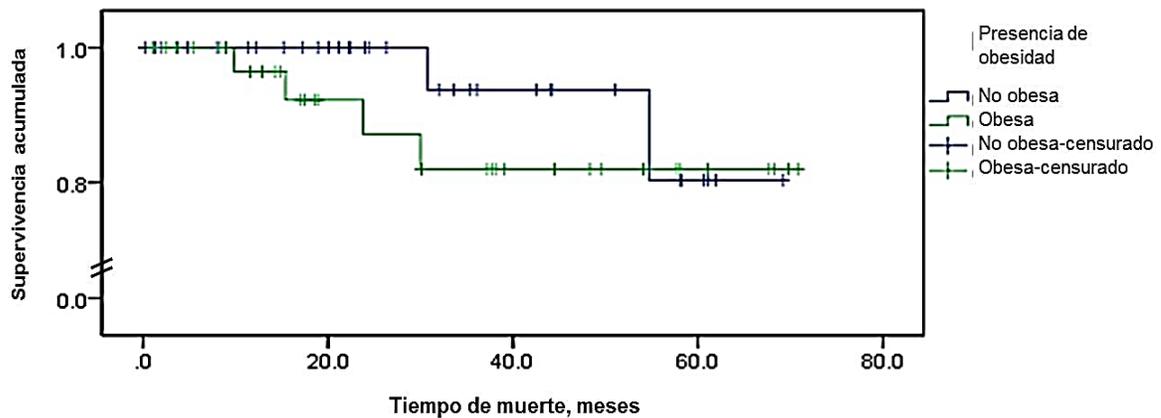


Figura 11. Funciones de supervivencia global, según presencia de obesidad

La histerectomía con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica se realizó en todas las pacientes. En contraste con el significado pronóstico de la linfadenectomía, su valor terapéutico continúa en debate.⁽⁹²⁾ Consecuentemente, existen diferentes criterios en relación a la extensión de la estadificación. Existe consenso mundial en omitir la linfadenectomía en pacientes con estadios presumiblemente tempranos de CE y bajo riesgo de metástasis ganglionar en los cuales habrá menos de un 5 % de diseminación linfática y realizar la linfadenectomía sólo en aquellas pacientes que tienen un riesgo intermedio o alto de metástasis ganglionar.^(92, 158, 159) Realizar una linfadenectomía completa en todos los CE independientemente del grado histológico y de la infiltración miometrial estaría indicado cuando no es posible determinar el riesgo de recurrencia.⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾

Estudios retrospectivos han sugerido que una linfadenectomía completa puede estar asociada con mejores resultados de supervivencia, particularmente en aquellas pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos.⁽¹⁶²⁻¹⁶⁶⁾

En este estudio se le realizó además de la histerectomía, linfadenectomía pélvica a todas las pacientes y linfadenectomía paraaórtica a 31 (44,3 %) de las pacientes (Figura 12). Se siguió el consenso de la ESMO, ESTRO Y ESGO. (59)

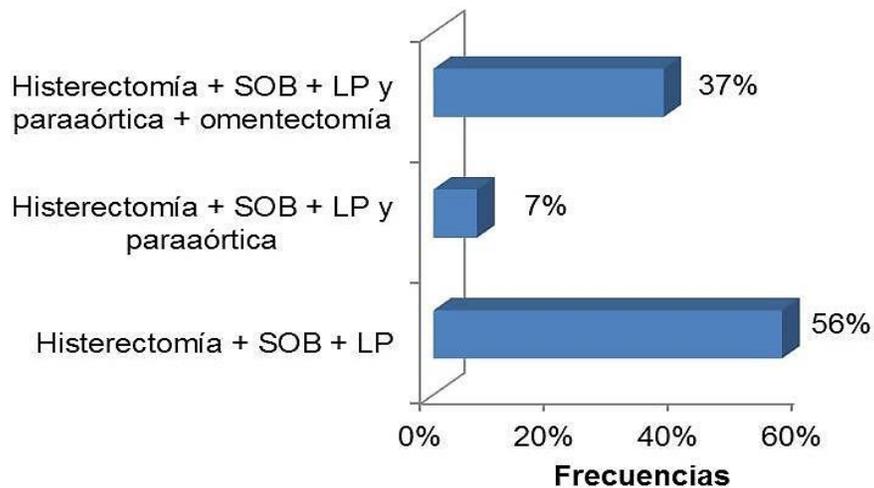


Figura 12. Distribución de las pacientes según técnica quirúrgica
SOB: Salpingooforectomía bilateral, LP: Linfadenectomía pélvica

En 1993, Childers (167) fue el primero en proponer el abordaje laparoscópico para realizar complejos procedimientos quirúrgicos en el CE. El Gynecology Oncology Group confirmó la superioridad de la laparoscopia comparada con la laparotomía en un estudio aleatorizado (LAP-2).(29) Después de esto, la laparoscopia se convirtió en la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento y estadificación del CE. La CMA adquirió el papel protagónico en la ginecología oncológica.

Al comparar la laparoscopia con la laparotomía y más recientemente estas dos con la cirugía robótica, (33, 168) si bien los tiempos quirúrgicos en un inicio eran menores para la laparotomía, actualmente esos resultados se invierten. Esto tiene

lugar por dos razones: cada vez son más los cirujanos oncológicos que dominan la laparoscopia y la cirugía robótica luego de vencer las curvas de aprendizaje. Además, se ha comprendido que deben existir centros oncológicos específicos con altos volúmenes de pacientes donde estos procedimientos sean realizados con frecuencia, así los resultados quirúrgicos serán cada vez mejores.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾

En un estudio realizado en centros pertenecientes a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en EEUU, se estudiaron las tasas de histerectomía para el CE realizadas mediante CMA. Participaron centros como el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, el MD Anderson Cancer Center de Texas y la Mayo Clinic de Minnesota, todas instituciones con alto volumen de pacientes, donde intervinieron un total de 40 cirujanos ginecólogos oncológicos, desde enero de 2013 a diciembre de 2014. En esta investigación que incluyó a 1 621 pacientes operadas por laparotomía y por técnicas mínimamente invasivas, la laparotomía se asoció con un mayor tiempo quirúrgico (236 min vs.199,3 min, $p < 0.01$).⁽²⁴⁾

En la Figura 13 se observa la distribución del tiempo quirúrgico en esta investigación, la media fue de (202 ± 54) min, con rango entre 100 y 390 min.

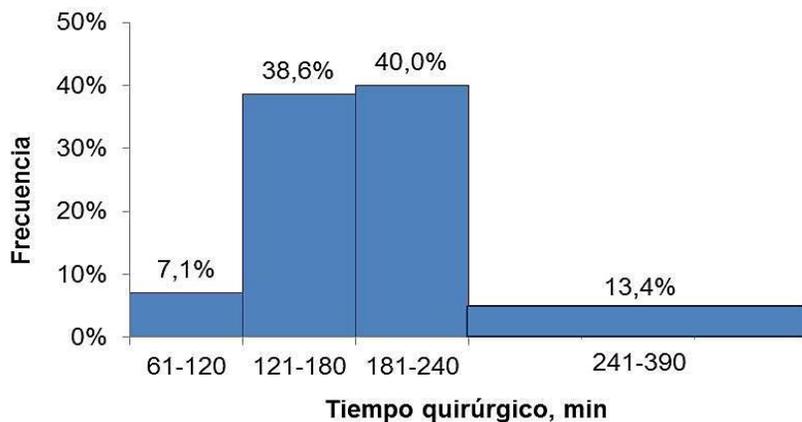


Figura 13. Distribución de las pacientes con CE según el tiempo quirúrgico

La obesidad no es sólo un factor de riesgo para el CE, sino una variable que afecta la factibilidad de la técnica quirúrgica. En la Tabla 8 se observa que no existieron diferencias significativas ($p=0,14$) en el tiempo quirúrgico medio en los grupos con diferente IMC. Las ventajas del uso de la CL en pacientes obesas están dadas por el mejor acceso a la pelvis, la mejor visualización al magnificarse la imagen, se evitan grandes incisiones que aumentan la morbilidad posoperatoria y la estadía hospitalaria. Además de evitar el contacto con las asas intestinales cuando se aborda la región paraaórtica mediante el acceso extraperitoneal.⁽¹⁷²⁾

Tabla 8. Distribución del tiempo quirúrgico según el IMC

IMC	n	Tiempo quirúrgico (min)	
		Media	Desviación estándar
Normal (18,5-24,9)	15	192,0	63,5
Sobrepeso (25-29,9)	21	187,6	46,9
Obeso (≥ 30)	34	215,2	52,6
Total	70	201,9	54,4
F=2,051 $p=0,14$			

El volumen de sangrado operatorio medio fue de $(79,4 \pm 61,9)$ ml, con rango entre 0 y 400 ml, siendo el sangrado menor de 100 ml lo que prevaleció en la serie analizada (Figura 14). La literatura revisada al respecto muestra que las pérdidas sanguíneas se minimizan con la CMA.^(15, 30, 36, 168, 173) En estudios realizados por NCCN en EE.UU. se observó un incremento estadísticamente significativo de las pérdidas sanguíneas cuando el proceder se realizó laparotómico con respecto al laparoscópico (486 ml vs 125 ml, $p < 0.01$).⁽²⁴⁾

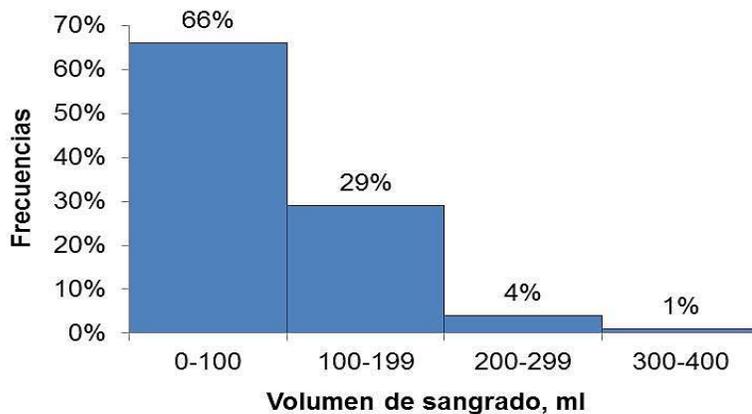


Figura 14. Distribución de las pacientes según el volumen de sangrado operatorio

Existen algunas consideraciones anatómicas, tecnológicas y ergonómicas que explican la disminución del sangrado transoperatorio en la cirugía laparoscópica, que son: en primer lugar, el hecho de que el retroperitoneo pélvico es un espacio avascular del abdomen. Más del 50 % del acto quirúrgico se desarrolla en esta área, aunque contenga vasos arteriales y venosos de gran calibre. El cirujano realiza la disección sólo muy cerca de estos vasos. Además, las anomalías y variaciones anatómicas en estos espacios no son frecuentes.

En segundo lugar, el equipamiento para realizar la CMA ofrece prestaciones que ayudan a desarrollar estos espacios como son los laparoinfladores de CO₂ e irrigadores electrónicos. Estos instrumentos posibilitan la disección con las presiones controladas de forma automatizada del aire y el agua. Al mismo tiempo consta de un sistema óptico de lentes y cámaras de alta definición que magnifican la imagen y ofrecen una mejor visualización. Por otro lado, en la CMA se emplean instrumentos para el control de la hemostasia mediante electrocoagulación monopolar, bipolar y ultrasónica. A esto se añade que la pared abdominal distendida, una vez colocados los trocares en los puertos de trabajo constituye un punto de apoyo para la mano del cirujano atenuando el temblor.

En la literatura internacional se demuestra que los resultados mejoran cuando se realiza un tratamiento quirúrgico en hospitales de alto volumen de pacientes con cirujanos con altas tasas de intervenciones en una determinada especialidad.^(24, 25) Resultados similares se observaron con este procedimiento en mujeres tratadas por cáncer de ovario. La supervivencia se incrementó en las mujeres operadas en hospitales, adheridos al manejo de la NCCN, con alto volumen de pacientes, con respecto a hospitales con bajo volumen de admisión de este tipo de paciente.⁽¹⁷⁴⁾

El CNCMA cuenta con cirujanos que tienen vasta experiencia en cirugía mínimamente invasiva en cáncer colorrectal, urológico y ginecológico y se reciben altos volúmenes de pacientes de todo el país. Esto posibilita obtener excelentes resultados en la cirugía laparoscópica del CE, sin necesidad de conversión a laparotomía en ninguna de las pacientes intervenidas, ni complicaciones

intraoperatorias ni postoperatorias, variables que evidencian la factibilidad y seguridad de la técnica estudiada.

La estadía hospitalaria de las pacientes es uno de los parámetros que se considera ventajoso para la cirugía laparoscópica.^(25, 137) Esta fue en nuestra serie de $(2,0 \pm 0,4)$ días, con un rango entre 1 y 4 días, mientras que la cirugía por la vía laparotómica convencional deriva una estadía hospitalaria de 5 a 7 días.

En la actualidad los administradores necesitan conocer los costos en las técnicas quirúrgicas. Para la CMA, si bien el costo de la inversión inicial es muy alto porque se requiere un equipamiento especializado, con el tiempo, una vez introducida la tecnología y a pesar de tener esta una devaluación por su uso, la disminución de la estadía hospitalaria entre otros parámetros de calidad y eficiencia contribuyen a abaratar el procedimiento. En un estudio de las bases de datos del National Inpatient Sample de los EE.UU. se estimó un ahorro en recursos equivalente a \$1200.00 por cada caso en aquellas pacientes con CE intervenidas con técnicas mínimamente invasivas comparado con la laparotomía. Esto se debió a la disminución de la estadía hospitalaria y al descenso significativo de las complicaciones observadas en la cohorte de la CMA.⁽¹⁷¹⁾

En la Tabla 9 se muestra la variedad histológica del tumor uterino al examinarse completamente el útero por el patólogo, posterior a la cirugía. Los resultados son similares a los obtenidos en relación al diagnóstico preoperatorio.

Tabla 9. Distribución de las pacientes según variedad histológica posoperatoria

Variedad histológica	No.	%
Adenocarcinoma endometriode	42	60,0
Adenocarcinoma papilar seroso	17	24,3
Adenocarcinoma de células claras	5	7,1
Adenoescamoso	4	5,7
Carcinosarcoma	2	2,9
Total	70	100,0

El diagnóstico histológico preoperatorio fue altamente coincidente con el diagnóstico posoperatorio para el Tipo I (endometriode) con un 100 % de correspondencia. El tipo histológico no endometriode, al evaluarse después del proceder quirúrgico, también mostró una alta similitud entre la clasificación previa al acto quirúrgico y la estadificación posterior al mismo.

Debe señalarse que el diagnóstico anatomopatológico puede diferir de un patólogo a otro,⁽¹⁷⁵⁾ por lo que todas las muestras en bloque y láminas, que llegan al CNCMA con diagnóstico de CE, se enviaron para su revisión por expertos del INOR.

La Figura 15 muestra la relación entre los grupos histológicos y la SLE en las pacientes con CE operadas por vía laparoscópica y se observó que no existen diferencias significativas, siendo el valor de $p=0,17$ por el estadígrafo Log-Rank. En el caso de la SG tampoco se observaron diferencias entre los grupos histológicos, con un valor de $p=0,93$ (Figura 16).

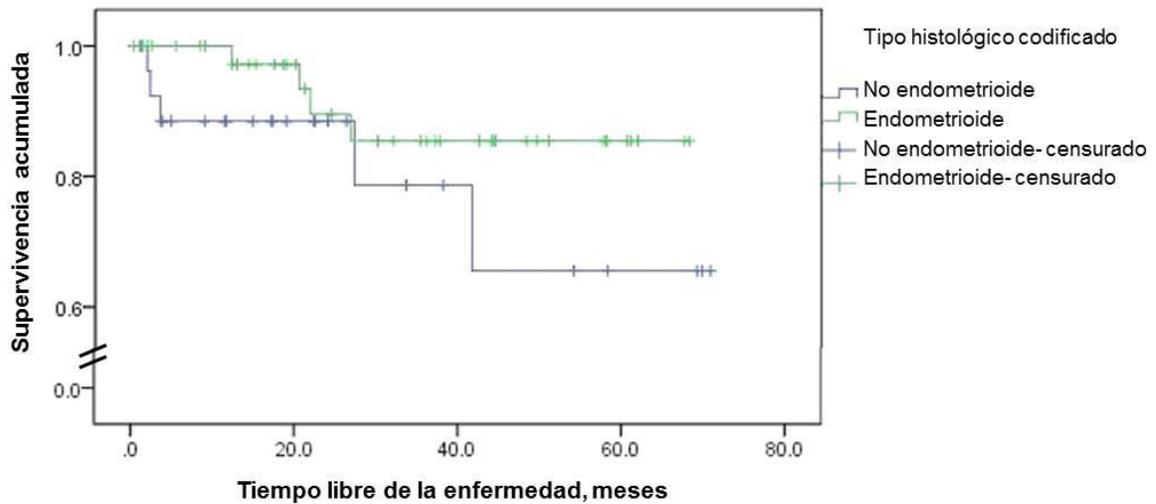


Figura 15. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes, según tipo histológico

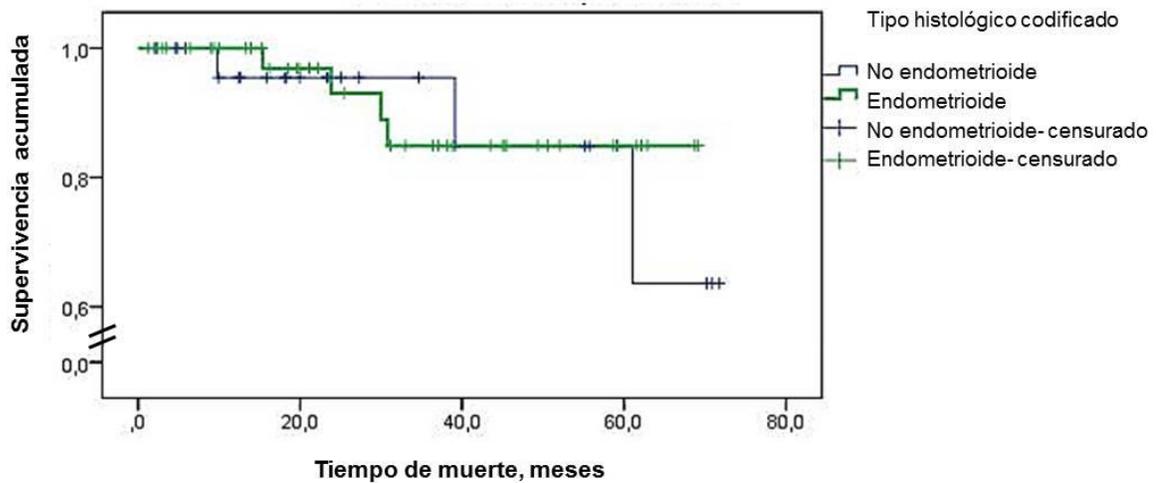


Figura 16. Funciones de supervivencia global de las pacientes según tipo histológico

La evaluación del GD (grado de diferenciación), de acuerdo con el sistema FIGO de 1988,⁽⁵⁾ toma en cuenta de manera primaria la arquitectura del tejido y en segundo término, la atipia citológica. La atipia citológica puede ser subjetiva, pero generalmente requiere de la presencia de marcado pleomorfismo nuclear y

nucléolo prominente. El grado de atipia citológica aumenta el grado de la neoplasia. A los carcinomas serosos y de células claras de endometrio no se les asigna grado histológico, ya que por definición son de alto grado.⁽⁵²⁾

El grado de diferenciación del tumor es uno de los mejores indicadores de la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos retroperitoneales. A su vez es uno de los factores independientes de supervivencia, con valores que van del 87 % para el G1, al 75 % para el G2 y al 58 % para el G3.⁽¹⁷⁶⁾ El 37,2 % de las pacientes de la serie estudiada correspondió con un grado de diferenciación pobremente diferenciado o indiferenciado (Figura 17).

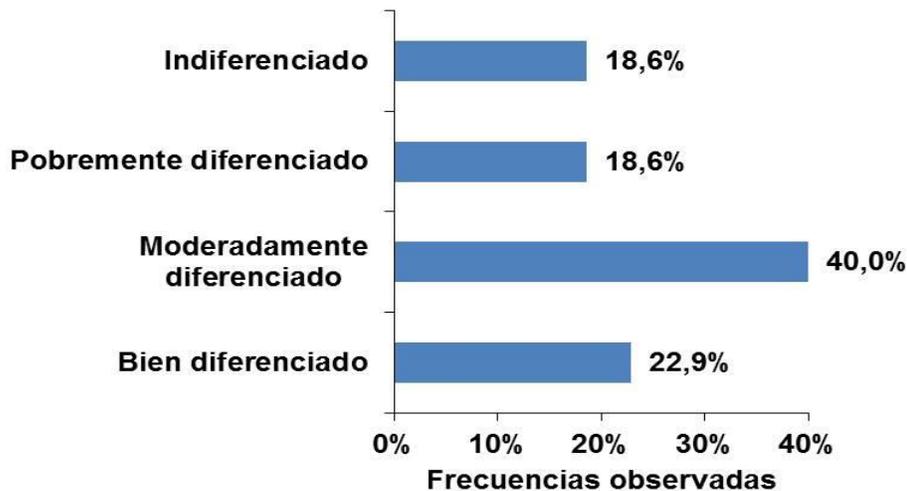


Figura 17. Frecuencias observada en la distribución de las pacientes según el grado de diferenciación tumoral

Un estudio observacional realizado por Bengt Sorbes en un Centro para el Cáncer Ginecológico en Suecia (Örebro) reclutó pacientes con estadio FIGO I-IV desde el año 1975 al año 2009. El propósito de esta investigación fue definir grupos de

riesgo en el CE de acuerdo a factores predictivos y pronóstico, se incluyeron un total de 4,543 pacientes. El grado de diferenciación fue el segundo factor pronóstico más importante después del estadio de la enfermedad con una tasa de riesgo 2.5 (95 % con un IC 2,1-3,0). Sin embargo, cuando se analizó de manera conjunta con otros dos factores pronóstico como la ploidía del DNA y la profundidad de invasión miometrial, el grado de diferenciación fue el factor independiente más importante para predecir el riesgo de recurrencia del tumor (1,814. 95% IC 1,590–2,069 $p < 0,00001$). Así mismo se asoció con la tasa de supervivencia específica por cáncer (2,524 95% CI 2,099–3,035 $p < 0,00001$).⁽¹⁷⁷⁾

En el análisis del grado de diferenciación del tumor en las pacientes estudiadas, se observaron diferencias significativas en las funciones SLE entre las pacientes con variedad histológica de tumores bien diferenciados y poco diferenciados e indiferenciados al alcanzar la mediana para un valor $p = 0.016$ por el test estadístico log-rank (Figura 18). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas al realizar el mismo análisis para la SG, con $p = 0,341$ (Figura 19).

En la serie estudiada, la media del tiempo en que se observó una recaída de la enfermedad en las pacientes con tumores bien diferenciados fue de 65 meses, significativamente superior respecto de aquellas con tumores poco diferenciados e indiferenciados (50 meses).

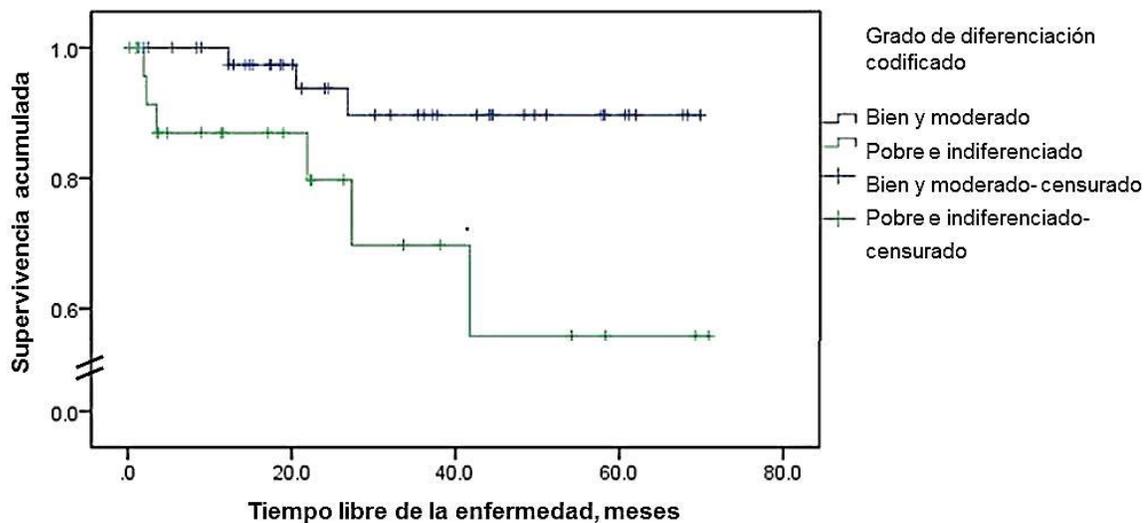


Figura 18. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes, según el grado de diferenciación del tumor

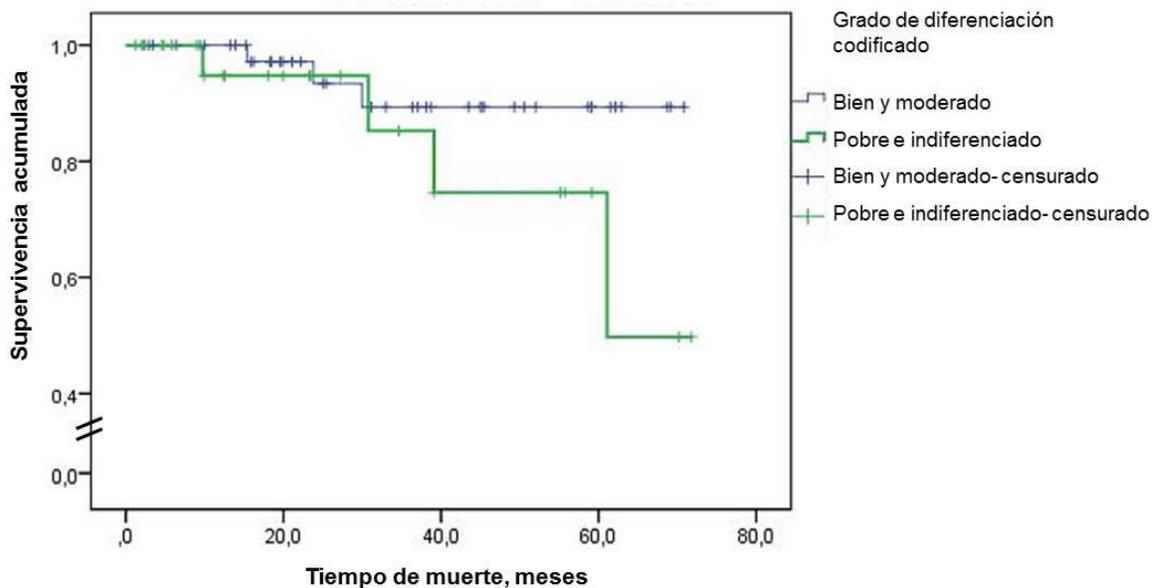


Figura 19. Funciones de supervivencia global de las pacientes, según grado de diferenciación tumoral

Al analizar la profundidad de la infiltración miometrial en las pacientes de este estudio, se encontró que 30 pacientes (42,9%) presentaron invasión miometrial \geq 50 % e inclusive en siete de ellas llegó hasta la serosa (Figura 20).

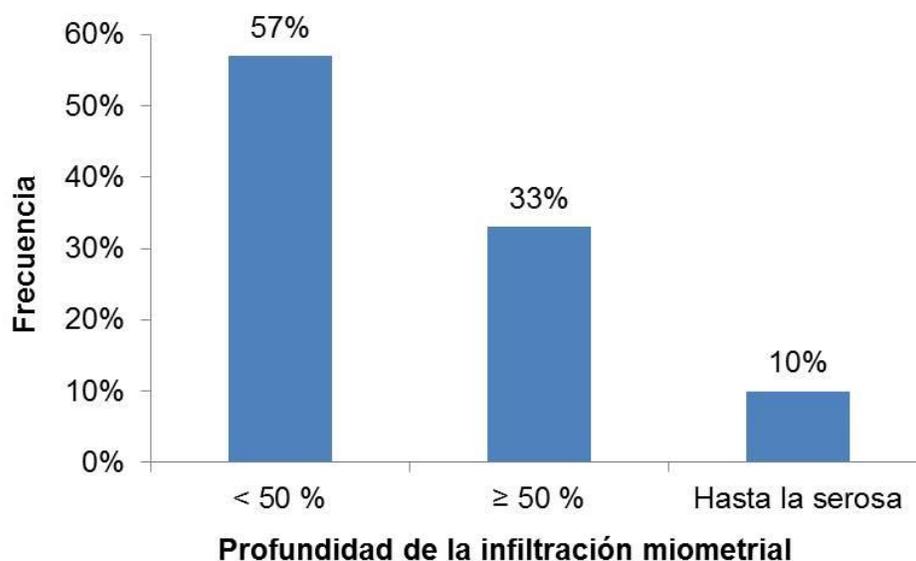


Figura 20. Distribución de las pacientes según infiltración miometrial

La invasión miometrial profunda es uno de los factores más importantes que se correlacionan con supervivencias más cortas y con mayor posibilidad de diseminación extrauterina, falla al tratamiento y recurrencia. La invasión profunda del miometrio es el elemento que mejor predice la diseminación hematológica, por lo que constituye un importante factor pronóstico.^(176, 178)

La invasión miometrial \geq 50 % se relaciona a su vez con la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, así como de la enfermedad a distancia más allá de dichos ganglios. La red linfática del útero no es amplia, debido a esto, afortunadamente el CE se diagnóstica en etapa I. Todo

cambia una vez que el miometrio se infiltra más allá de la mitad de su grosor. Numerosos estudios al respecto demuestran que este es de los principales factores predictores de enfermedad extra uterina.⁽¹⁷⁷⁾

Un análisis de pacientes con etapa IIIC de CE, realizado en Turquía en el año 2014 mostró que, de un total de 147 pacientes, 114 tenía infiltración miometrial $\geq 50\%$. En este estudio se encontró una asociación entre la invasión ganglionar paraaórtica y la recurrencia, con una menor supervivencia por enfermedad específica (DSS) a los tres años ($p= 0.043$).⁽¹⁷⁹⁾

En otro estudio aún más reciente Erkan en 641 pacientes encontró invasión miometrial $\geq 50\%$ en 215 de ellas, para un 33,5%. El análisis estadístico univariado demostró un riesgo de este parámetro para las metástasis paraaórticas muy significativo ($p < 0.001$).^(160, 180)

En el análisis de la profundidad de la infiltración miometrial del tumor en las pacientes estudiadas, se alcanza la mediana y hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre los grupos con infiltración miometrial $< 50\%$ (media observada 68,7 meses) y $\geq 50\%$ (media observada 43,5 meses) para un valor $p=0.002$ por el test de log-rank (Figura 21). De igual forma, se observaron diferencias significativas en la SG al alcanzar la mediana de las pacientes con infiltración miometrial $< 50\%$ (media observada 68,76 meses) y el grupo con infiltración miometrial $\geq 50\%$ (media observada 51,42 meses) con un valor $p=0.026$ (Figura 22).

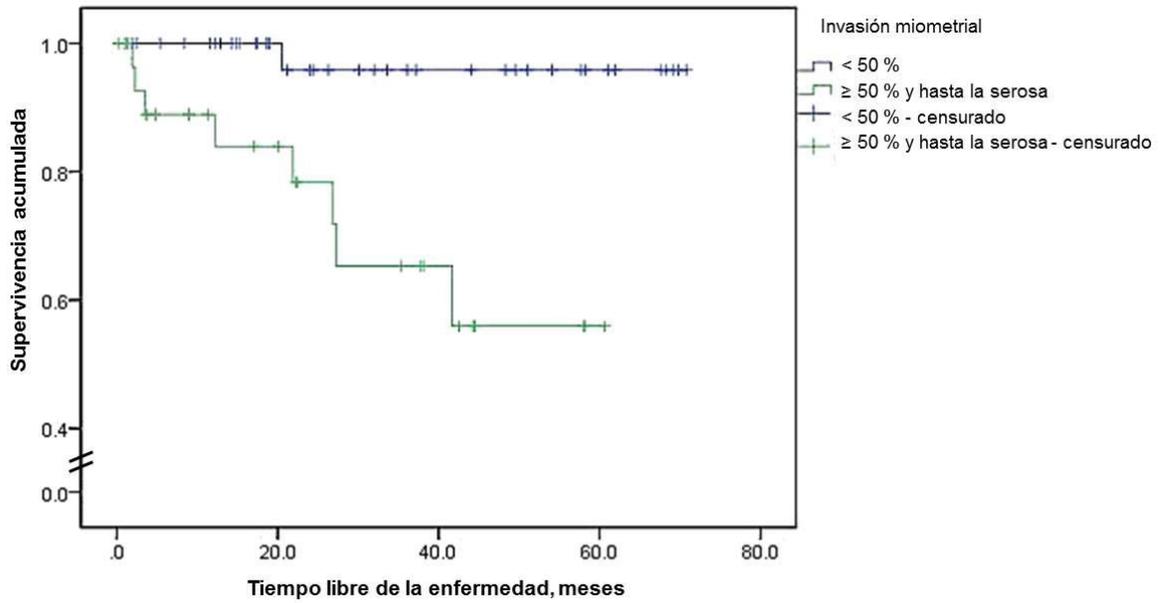


Figura 21. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes según la profundidad de la invasión miometrial

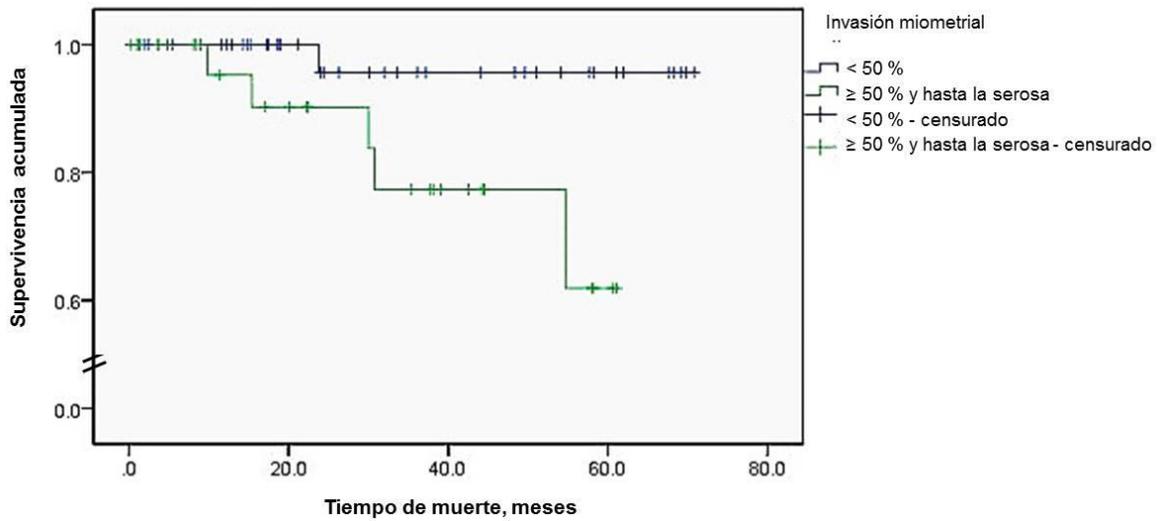


Figura 22. Funciones de supervivencia global de las pacientes según infiltración miometrial.

En la Figura 23 se observa la presencia de invasión del espacio linfático o vascular (LVSI) en 23 pacientes (30,9%). Este factor indica el comienzo de las metástasis linfáticas y hematógenas a nivel de ganglios paraaórticos y a distancia.

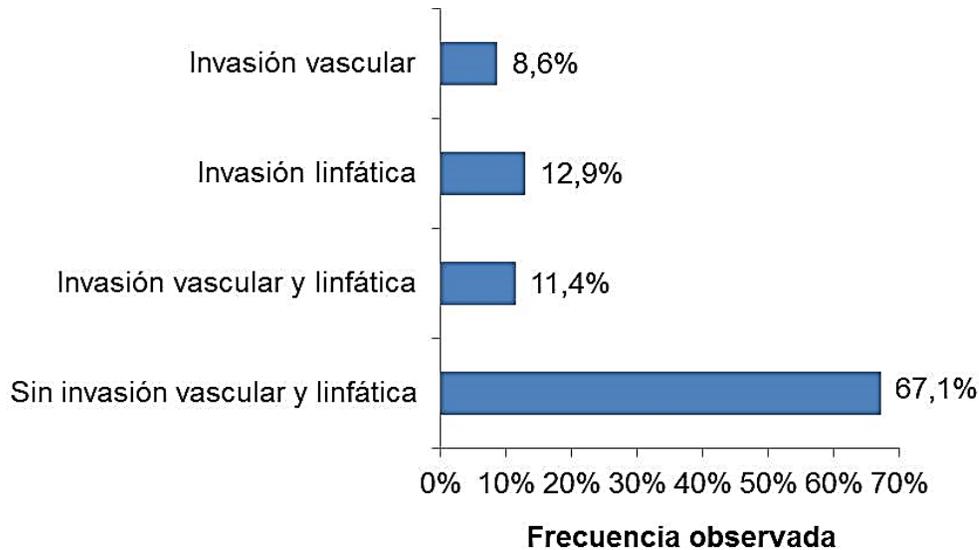


Figura 23. Distribución de las pacientes según permeación vascular y linfática

La variabilidad observada en la valoración de la invasión de los vasos linfáticos y sanguíneos no puede descuidarse a causa de las dificultades en reconocer los canales linfáticos y sanguíneos al usar únicamente como diagnóstico por los patólogos la tinción de hematoxilina-eosina. Esto pudiera explicarse porque las tasas reportadas de LVSI en CE son particularmente variables (de un 14 a 20 % en tumores en estadio I y entre 4 y 37 % para todos los estadios de CE).⁽⁸⁹⁾

En estudios prospectivos la determinación del LVSI no es realizada sistemáticamente por los patólogos. En tales casos surgen dos posibilidades: el patólogo no menciona la presencia o ausencia de la LVSI porque él no observó

ninguna o porque no fue examinada. Esta dificultad pudiera ser superada utilizando los perfiles de inmunohistoquímica.⁽¹⁸¹⁾

Estudios previos que evaluaron la LVSI han mostraron resultados mixtos concernientes a su impacto en las tasas de recurrencia.⁽¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾ A pesar de estas contradicciones, distinguir la LVSI ha sido más relevante que distinguir entre los estadios IA y IB para predecir la supervivencia en el estadio I del CE.⁽¹⁸⁶⁾

En lo concerniente al impacto de la LVSI en las metástasis ganglionares, la asociación se sugirió también en varios estudios,^(88, 186, 187) y debe considerarse como un factor de riesgo independiente para las metástasis linfáticas paraaórticas y a distancia.^(188, 189) Desafortunadamente, el status de la LVSI solo está disponible una vez realizada la histerectomía. La decisión de realizar linfadenectomía debido a la presencia de LVSI en el miometrio solo es práctica desde la perspectiva de remover metástasis ganglionares.

En el análisis de la invasión de los espacios vascular y linfático en las pacientes estudiadas hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre las pacientes del grupo sin permeación vascular y linfática (media observada 64,8 meses) y el grupo con permeación vascular y linfática (media observada 47,53 meses) para un valor $p=0.015$ por el test de Log-Rank (Figura 24). Mientras, en la SG no se observaron diferencias estadísticamente significativas con $p=0.124$ por el test de Log-Rank (Figura 25).

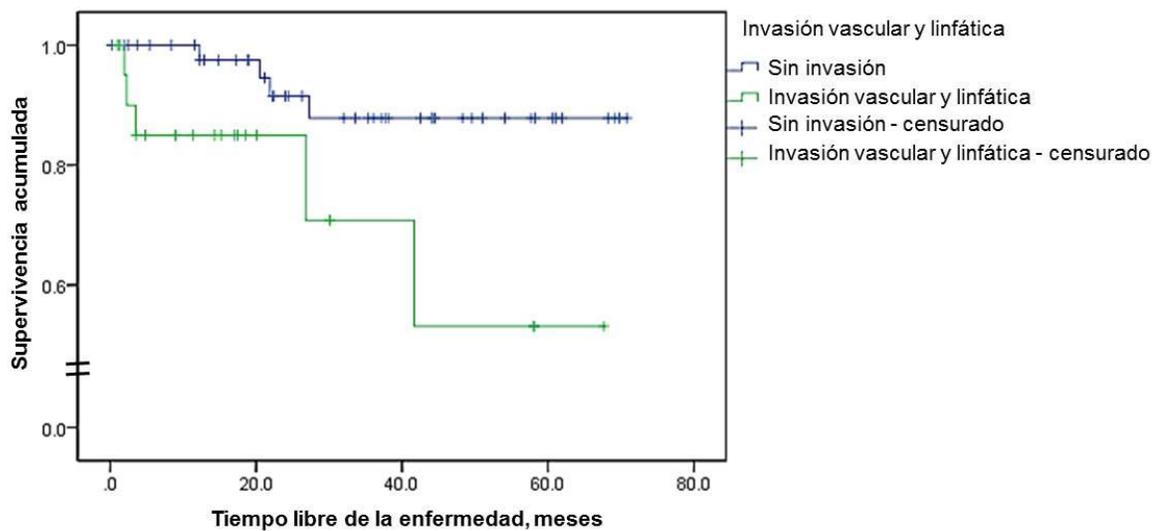


Figura 24. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes, según la presencia de permeación vascular y linfática

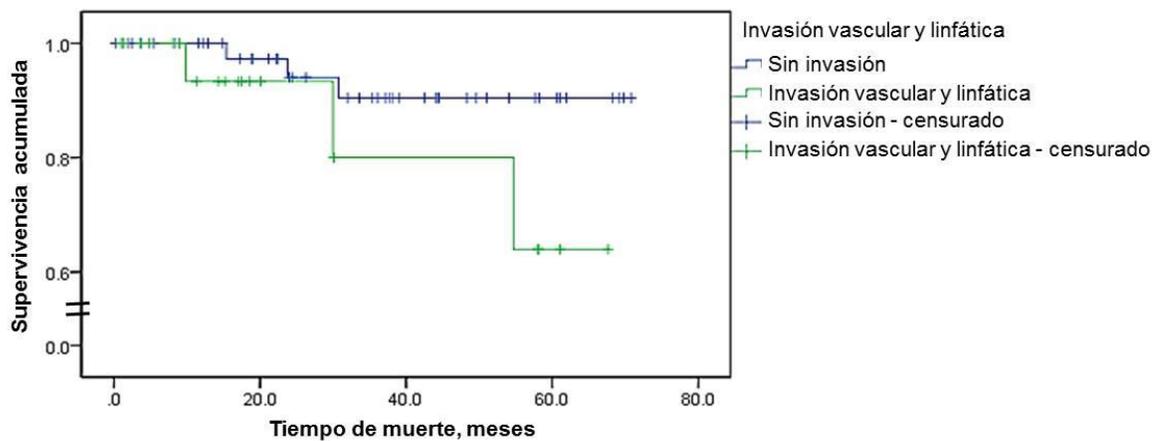


Figura 25. Funciones de supervivencia global de las pacientes, según la presencia de permeación vascular o linfática

La ausencia de ganglios linfáticos pélvicos positivos se presentó en 47 pacientes (67,2 %), mientras que 23 (32,8 %) tuvieron al menos un ganglio positivo. La media de ganglios linfáticos pélvicos extraídos fue de 16,9 con rango entre 4 y 38

ganglios. El promedio de ganglios positivos fue de 0,9 con rango entre 0 y 7 ganglios.

La principal razón para realizar la linfadenectomía debe ser el mejoramiento de la supervivencia. Estudios retrospectivos sugieren que una linfadenectomía completa puede estar asociada con mejores resultados de supervivencia, particularmente para pacientes con metástasis ganglionar.⁽¹⁶²⁻¹⁶⁵⁾

En una serie retrospectiva, comparando los resultados de 509 pacientes con presunto estadio temprano de acuerdo con el número de ganglios removidos durante la linfadenectomía, Cragun y colaboradores⁽¹⁶⁶⁾ han encontrado que pacientes con CE poco diferenciado y más de 11 ganglios pélvicos removidos tuvieron una mejor SLE comparada con pacientes con menos de 11 ganglios extirpados teniendo un CE poco diferenciado. Este autor fundamentó su análisis en la base de datos SEER y consecuentemente evaluó el impacto de la linfadenectomía en una gran muestra de pacientes con presumible estadio temprano de la enfermedad.⁽¹⁹⁰⁾

En ese estudio la linfadenectomía no mejoró la supervivencia en pacientes con bajo riesgo. Por el contrario, en otros estadios (IB grado 3, y estadios II-IV), una extensiva resección ganglionar se asoció con una mejor supervivencia por enfermedad específica (DSS).

Dos ensayos clínicos aleatorizados mostraron que la linfadenectomía no muestra beneficio en los estadios tempranos de la enfermedad. Estos estudios han sido criticados por las siguientes razones: un limitado esfuerzo con respecto a la extensión de la disección y evaluación de los ganglios linfáticos, numerosos

pacientes de bajo riesgo y un tratamiento adyuvante no basado en los resultados de la linfadenectomía (ASTEC y GOG 99).^(92, 191)

Sin embargo, otro estudio retrospectivo de pacientes en etapa IIIC1 de CE (con metástasis a los ganglios linfáticos de la pelvis) estadificadas quirúrgicamente entre 2004 y 2014 en siete centros de referencia en Italia fue publicado en 2018. En la relación de la supervivencia con las metástasis a los ganglios pélvicos quedó demostrada en una muestra de 140 pacientes. La presencia de más de un ganglio linfático metastásico estuvo significativamente asociada con un incremento del riesgo de recurrencia y muerte comparado con un solo ganglio metastásico. La SLE y la supervivencia específica por la enfermedad fue significativamente más larga en pacientes con un solo ganglio metastásico comparada con aquellas con más de un ganglio metastásico ($p=0,008$ y $p=0,009$), respectivamente.⁽¹⁹²⁾

En el análisis de la supervivencia en su relación con la presencia de metástasis a los ganglios pélvicos en las pacientes estudiadas, se obtuvo una mediana para la función de distribución de SLE de 42 ± 9 meses para las pacientes con ganglios pélvicos positivos. Además, se observaron diferencias significativas entre la SLE de las pacientes con ganglios pélvicos negativos y ganglios pélvicos positivos con $p=0.013$ por el test de log-rank (Figura 26).

De igual forma, la SG fue significativamente menor en las pacientes con ganglios linfáticos pélvicos positivos en comparación con aquellas que no lo presentaron, según el test log-rank con $p=0,01$ (Figura 27).

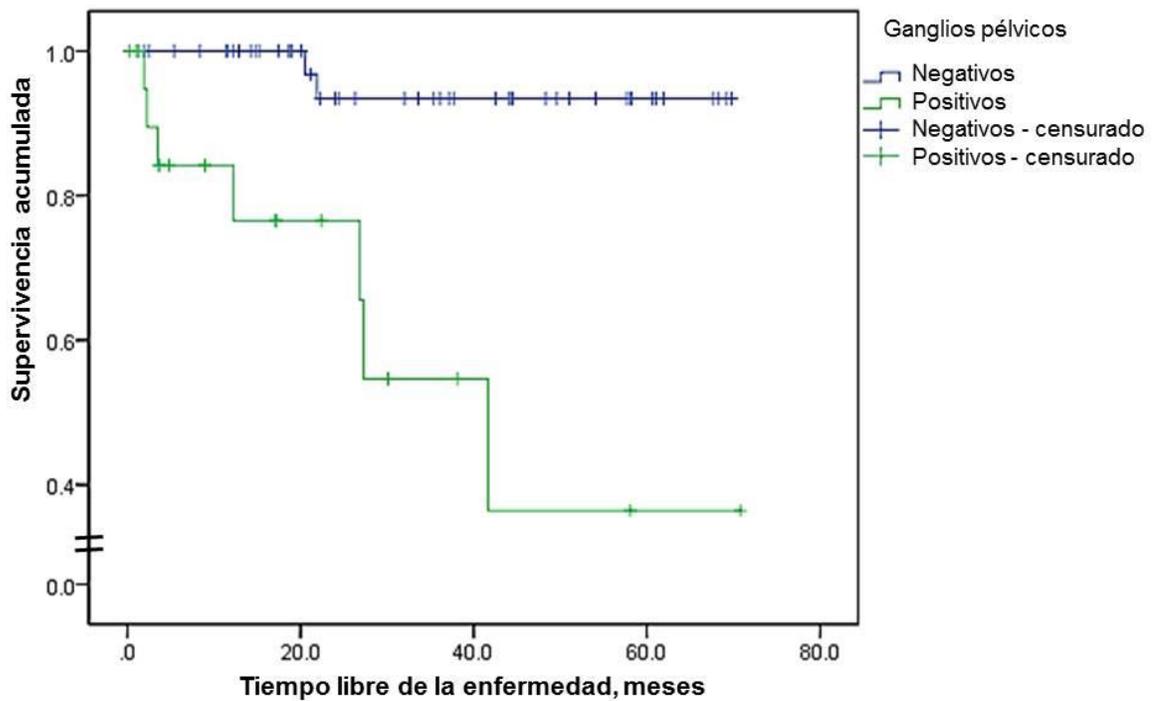


Figura 26. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes según positividad de ganglios linfáticos pélvicos extraídos

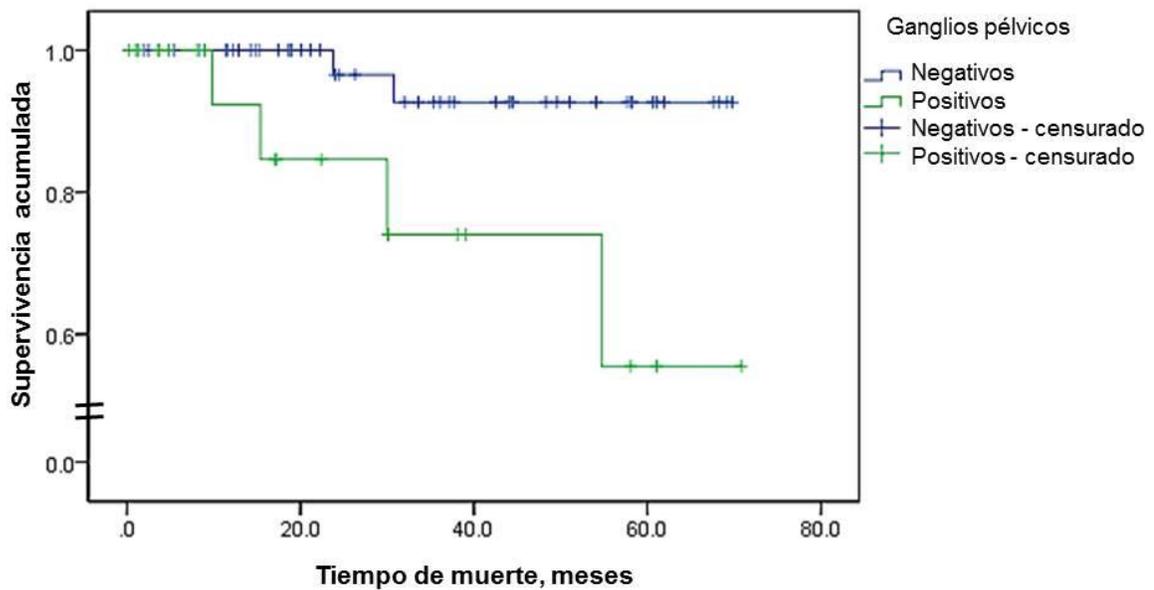


Figura 27. Funciones de supervivencia global de las pacientes según presencia de ganglios pélvicos positivos

En la Tabla 10 se observa que los ganglios paraaórticos extraídos fueron positivos en 18 de 31 pacientes (58,0 %).

Tabla 10. Distribución de las pacientes según positividad de ganglios paraaórticos extraídos

Cantidad de ganglios paraaórticos positivos	Cantidad de Pacientes	% de pacientes
0	13	41,9
1	9	29,0
2	4	12,9
3	4	12,9
5	1	3,2

El promedio de ganglios paraaórticos extirpados fue de 3,7, con rango entre 0 y 14 ganglios. El promedio de ganglios para aórticos positivos por su parte fue de 0,5 con rango entre 0 y 5 ganglios.

Una de las controversias en relación al tratamiento quirúrgico óptimo del CE es definir el rol y la extensión de la linfadenectomía, procedimiento importante para determinar la extensión de la enfermedad y la necesidad de una terapia adyuvante. Este es el método más preciso para identificar las metástasis ganglionares.

Después de establecido el sistema de estadificación de la FIGO en 1988⁽⁵⁾ una linfadenectomía pélvica y paraaórtica se recomendó a todas las pacientes con diagnóstico de CE, sin embargo, una linfadenectomía más selectiva y adaptada

basada en la histología preoperatoria del tumor y grado nuclear, así como la profundidad de la invasión en el examen transoperatorio se aconseja hoy para extender el proceder al campo para aórtico por las guías de prácticas clínicas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).⁽¹⁹³⁾

No obstante, tanto las NCCN como la FIGO no definen los bordes anatómicos óptimos ni los criterios de selección distintivos para la linfadenectomía. Es evidente la necesidad de nuevos modelos predictivos de metástasis paraaórticas ya que llevar el proceder a las regiones pélvicas y paraaórticas aumenta las tasas de complicaciones. ⁽¹⁷⁶⁾

Uno de los descubrimientos más importantes en la estadificación del CE ha sido mostrar que los ganglios paraaórticos pueden ser positivos en ausencia de metástasis a los ganglios pélvicos, esto sugiere que se remueven los ganglios paraaórticos cuando se indique.^(194, 195)

En el análisis de la supervivencia de las pacientes con metástasis a los ganglios paraaórticos se estimó la mediana para la SLE en 41,7 meses. Además, se observaron diferencias significativas entre la SLE de las pacientes con ganglios paraaórticos negativos y positivos con $p=0.002$ por el test de log-rank (Figura 28).

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la SG para las pacientes con ganglios paraaórticos positivos en comparación con aquellas que no lo presentaron, según el test log-rank con $p=0,35$ (Figura 29), lo cual demuestra el valor terapéutico del procedimiento extendido hasta la región paraaórtica.

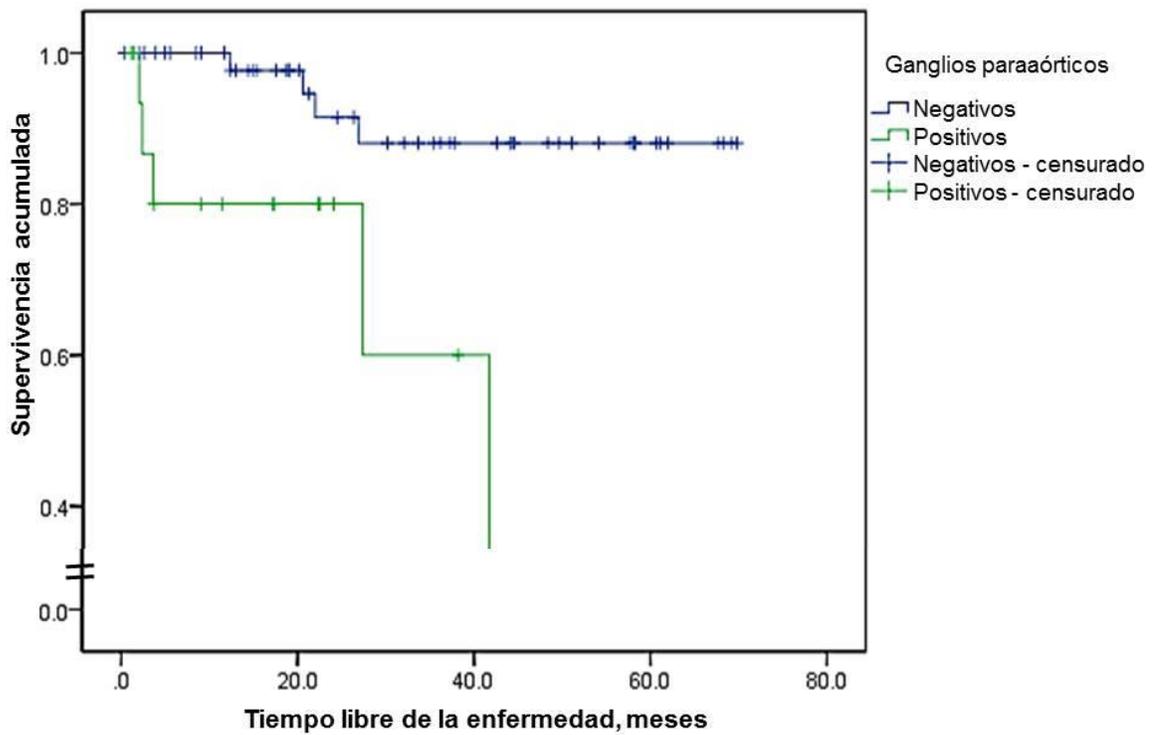


Figura 28. Funciones de SLE según positividad de ganglios paraaórticos extraídos

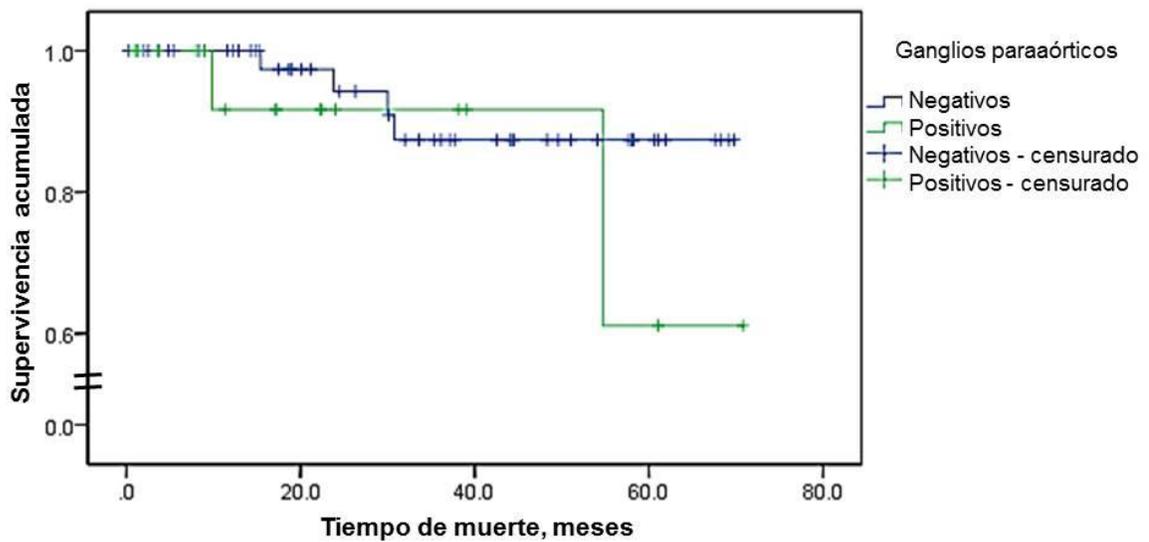


Figura 29. Funciones de supervivencia global de las pacientes según ganglios paraaórticos positivos o negativos

Debido a que la linfadenectomía no mostró tener ningún beneficio terapéutico para el CE hasta el año 2010, el estudio SEPAL se condujo para establecer a tiempo completo que una linfadenectomía sistemática, donde se incluyan los ganglios paraaórticos, debe ser parte de la terapia quirúrgica para pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia.⁽¹⁶⁾ En este estudio retrospectivo, ambas tasas SLE y SG fueron significativamente mejores en el grupo donde se realizó linfadenectomía pélvica y para-aórtica respecto al grupo en que se realizó linfadenectomía pélvica solamente. Esta asociación se determinó en pacientes con riesgo intermedio y alto, pero la SG no se relacionó con el tipo de linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo.

Los análisis multivariados de los factores pronóstico mostraron que, en pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto, la linfadenectomía pélvica y paraaórtica reduce el riesgo de muerte comparada con la linfadenectomía pélvica solamente. ⁽¹⁹⁶⁾ El análisis de pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto, tratados con radioterapia o quimioterapia adyuvante, mostró que la supervivencia de los pacientes mejoró con la linfadenectomía pélvica y paraaórtica y con quimioterapia adyuvante, independientemente una de otra.

En otro estudio realizado por Koskas y colaboradores, ⁽¹⁹⁶⁾ se incluyeron todos los subtipos y estadios del CE y se presume que muchos de estos tumores estaban confinados al cuerpo del útero. Las características de los tumores en los dos grupos fueron similares, sin embargo, la principal preocupación acerca del estudio SEPAL es que los dos grupos no se compararon con respecto a la terapia adyuvante. En pacientes con linfadenectomía tanto pélvica como paraaórtica, el

77 % recibió quimioterapia, mientras que esta se administró al 45 % de los que recibieron linfadenectomía pélvica solamente.⁽¹⁹⁶⁾

La predicción de las metástasis ganglionares es posible en grandes tamaños de muestra. Esta se basa en el grado del tumor, la invasión miometrial y el tipo celular⁽¹⁹⁷⁾. El impacto de las metástasis ganglionares en la supervivencia es incuestionable y la distinción entre el grado de afectación pélvica y paraaórtica constituye el aporte más importante en la clasificación de la FIGO del año 2009, debido a que estas localizaciones tienen diferente pronóstico.^(176, 198) Sin embargo, una cuestión importante que queda por responder es el impacto terapéutico de la linfadenectomía. Varios autores sugieren que una linfadenectomía completa se asocia con mejores resultados de supervivencia, particularmente para pacientes con metástasis ganglionares.^(93, 166, 199)

Investigaciones de los últimos 25 años enfatizaron en la importancia de la detección de metástasis ganglionares ocultas en la predicción del pronóstico. Estos estudios mostraron la presencia de metástasis ganglionar en el reporte histológico final de un 4,1 % a 5,6 % de las pacientes con CE de bajo riesgo de recurrencia y muerte.^(200, 201) En pacientes con CE de riesgo intermedio y alto, las metástasis ganglionares se observaron en el 21,9 %, de las cuales, los ganglios para-aórticos estuvieron involucrados con una tasa superior al 15 %.⁽¹⁶⁰⁾

En un estudio reciente realizado de acuerdo al *Newcastle Ottawa Quality Assesment Scale* (NOS) que abarcó ocho investigaciones de autores de varios países elegidos por Weyna Guo y colaboradores⁽⁹⁴⁾ para diseñar un meta-análisis que incluyó 2793 pacientes, se comparó la disección ganglionar pélvica con la

disección ganglionar paraaórtica. En este análisis la linfadenectomía extendida a los ganglios paraaórticos hasta los vasos renales en pacientes con CE de riesgo intermedio y alto se asoció a resultados de supervivencia favorables, al compararla con la linfadenectomía pélvica sola; para una SG (HR 0.68; 95% intervalo de confianza (CI) 0,55-0,84, $p < 0,01$).

Los ginecólogos oncológicos usualmente realizan una disección pélvica retroperitoneal si la intención es remover los ganglios ilíacos comunes, ilíacos externos, ilíacos internos y obturadores. Sin embargo, la disección ganglionar paraaórtica en el CE aún es controversial, los límites y el esquema de disección están menos definidos que en otros tipos de cáncer como el testicular.

Como se observa en la Figura 30, en 31 de 70 pacientes se realizó linfadenectomía paraaórtica y de ellas 18 (el 25.7 % de toda la serie) mostraron la presencia de metástasis a este nivel, 12 pacientes (17.1 %) por encima de la AMI.

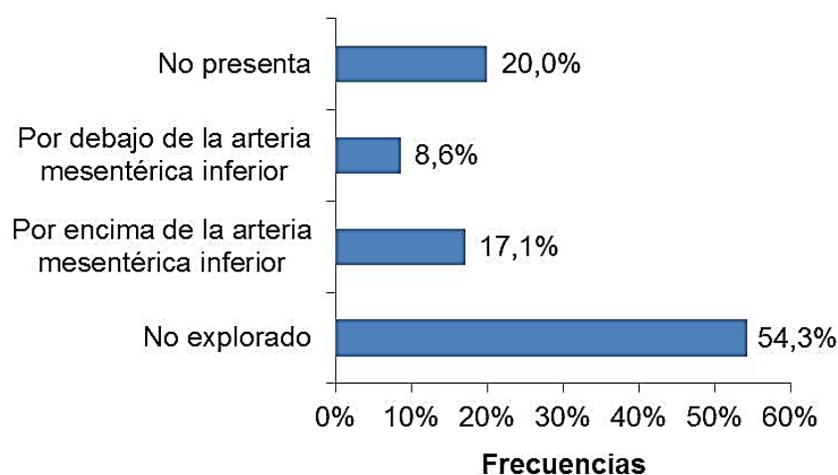


Figura 30. Distribución de las pacientes según localización de las metástasis paraaórticas

Mariani y colaboradores ⁽⁹⁰⁾ de la Clínica Mayo en EE.UU. en el año 2008, luego de 36 meses, concluyeron un ensayo clínico donde se realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica a 281 pacientes de riesgo intermedio y alto, buscando dar respuesta a la controversia acerca de realizar o no la linfadenectomía y cuan extensa esta debía ser. Ellos hallaron que el 22 % de estas pacientes tenían ganglios positivos. De ellas, el 51 % en ambas localizaciones, pélvica y paraaórtica y metástasis en la pelvis como única localización en el 33 %. Algo importante fue demostrar que hubo metástasis por encima de la AMI sin que estuviesen afectados los ganglios pélvicos y para-aórticos por debajo de la AMI en 77% de las pacientes. Además, el 28 % de las venas gonadales también tenían metástasis.

A pesar de los resultados obtenidos por Mariani y colaboradores⁽⁹⁰⁾ y otros estudios realizados en la última década, ^(160, 194, 202) aún no existe evidencia tal que establezca qué pacientes definitivamente se beneficiarían con una disección ganglionar extensa.

En el análisis de la supervivencia en correspondencia con la localización de las metástasis a los ganglios paraaórticos en las pacientes estudiadas, se estimó que la mediana de la SLE para las pacientes con metástasis por encima de la arteria mesentérica inferior es de (27 ± 11) meses y que se observan diferencias significativas por el test de log-rank ($p < 0.0001$), con la SLE de las pacientes con metástasis por debajo de la arteria mesentérica inferior (Figura 31).

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG con relación a la localización con $p = 0,165$ por el test de log-rank (Figura 32).

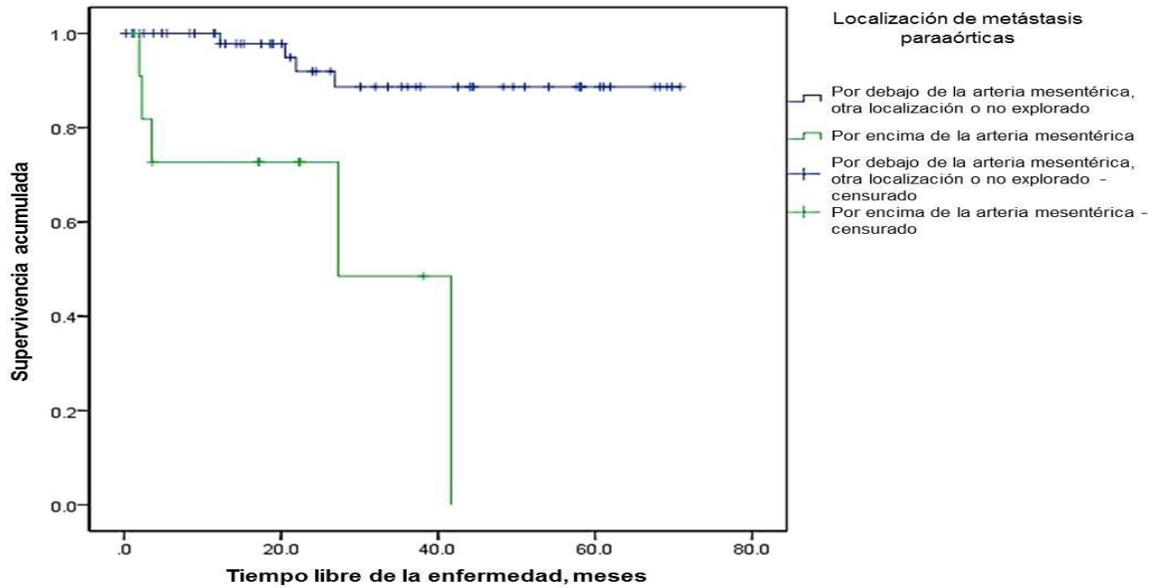


Figura 31. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes según la localización de las metástasis paraaórticas

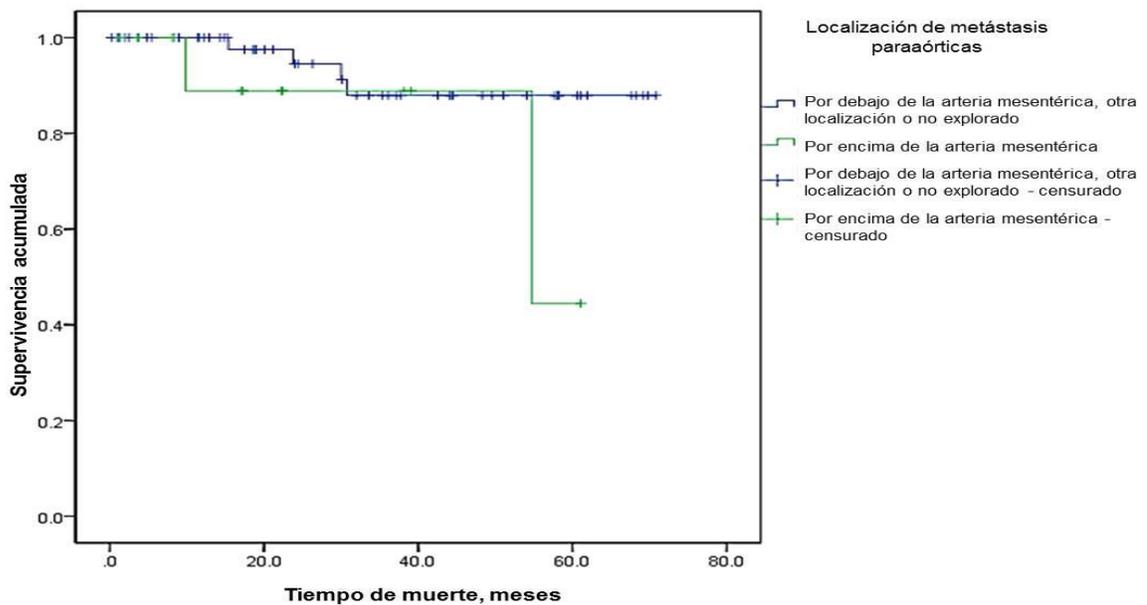


Figura 32. Funciones de supervivencia global de las pacientes según localización de las metástasis paraaórticas

La presencia de metástasis a distancia es el factor más importante para determinar la supervivencia en pacientes con cáncer. Se ha pensado que estas ocurran a través del sistema vascular linfático y sanguíneo. Las células cancerígenas son capaces de expresar el factor de crecimiento y consecuentemente tener la capacidad de crear conductos para las metástasis. Aunque una ruta directa de diseminación linfática desde el cuerpo del útero hasta los ganglios para-aórticos a través del ligamento infundíbulo-pélvico ha sido sugerida por estudios anatómicos y de ganglio centinela.⁽²⁰³⁾ Metástasis directas a los ganglios para-aórticos son infrecuentes. Esto refleja la complejidad de los patrones de drenaje linfático del útero y a gran escala la controversia acerca del beneficio de la linfadenectomía no ha sido resuelta.

En relación a otros estudios, los resultados presentados coinciden en que mientras más alto sea el nivel de metástasis ganglionar menor será el tiempo en que recurra la enfermedad.^(16, 17, 179, 204)

Las características patológicas primarias (invasión miometrial, tipo histológico, invasión del estroma cervical, invasión del espacio linfático y vascular y grado nuclear) se relacionan con la ocurrencia de metástasis a los ganglios, por lo que consecuentemente no se puede excluir el impacto negativo de los factores de riesgo uterinos asociados con las metástasis a los ganglios linfáticos en la supervivencia, independientemente de que estén o no afectados.⁽²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾ Para responder estas preguntas, Barrena y colaboradores compararon el significado pronóstico de los factores de riesgo uterinos y las metástasis ganglionares y determinaron su efecto independiente en los resultados. Estos resultados sugieren

que las metástasis a los ganglios linfáticos son un factor independiente y el factor pronóstico de supervivencia más importante en pacientes con metástasis ganglionar.⁽²⁰⁸⁾

Debido a que la linfadenectomía pélvica solamente no ha probado tener beneficio terapéutico para el CE,^(91, 92, 190) el estudio SEPAL comparó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y aquellas sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica (más de 700 pacientes divididas en dos brazos de investigación). Se observó que estas fueron significativamente mejores en el grupo al que se le realizó linfadenectomía pélvica y para-aórtica, pero sólo cuando se asoció a terapia adyuvante⁽¹⁶⁾. Otros estudios, que siguieron al estudio SEPAL, muestran los mismos resultados.^(94, 160, 199, 202, 209)

A pesar de muchas décadas de debate y los estudios recientes, no existen aún datos convincentes que demuestren el rol terapéutico de la linfadenectomía en el CE puesto que sólo puede brindar control local de la enfermedad, pero no afecta la enfermedad sistémica y por tanto la SG no aumentará en ausencia de una terapia adyuvante.⁽¹⁶¹⁾Yukihiro Todo, el mismo investigador del estudio SEPAL en una revisión retrospectiva de 380 pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica entre el año 2003 y 2016 concluyó que la probabilidad de que los ganglios paraaórticos sean positivos siendo negativos los ganglios pélvicos es de 2,8% con una SG de sólo un 53,6%, (en nuestra serie fue de 61,1%) por lo que su determinación es importante para la estrategia terapéutica.^(17, 194)

La determinación del estadio de la enfermedad (Figura 33) mostró que el 40 % (28 pacientes) se encontraban en el estadio III. Esto contrasta con lo reportado en la literatura, debido a que aproximadamente el 90% de los CE se diagnostican y tratan en etapas tempranas (I-II).⁽¹⁵⁸⁾

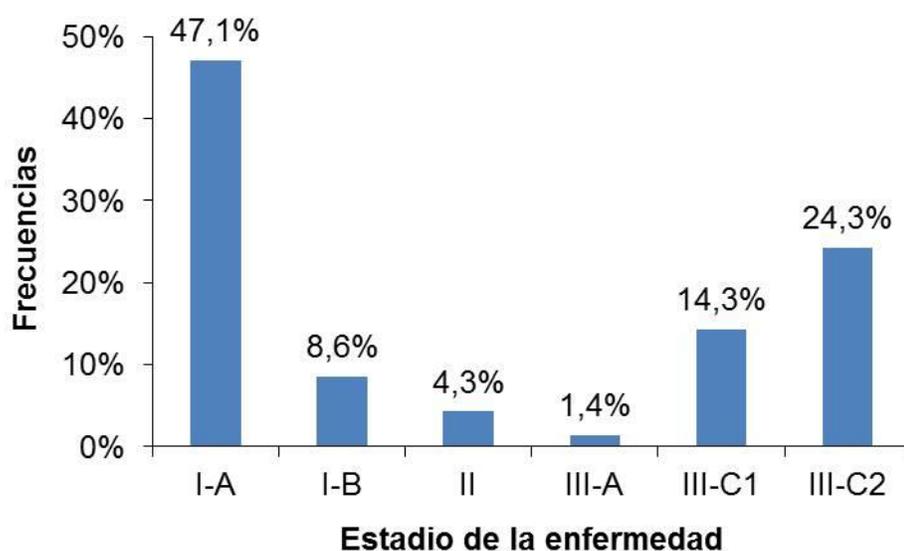


Figura 33. Distribución de las pacientes según estadio posoperatorio (pTNM)

En el análisis de la relación de la supervivencia con los estadios tempranos y avanzados de la enfermedad, se estimó la mediana de la SLE para las pacientes en estadio III, que fue de (42 ± 16) meses y que se observan diferencias significativas por el test de log-rank ($p < 0.0001$), con la SLE de las pacientes en las etapas tempranas de la enfermedad (Figura 34). De igual forma existe diferencia significativa entre las supervivencias globales de estos dos grupos de pacientes con $p=0,004$ (Figura 35).

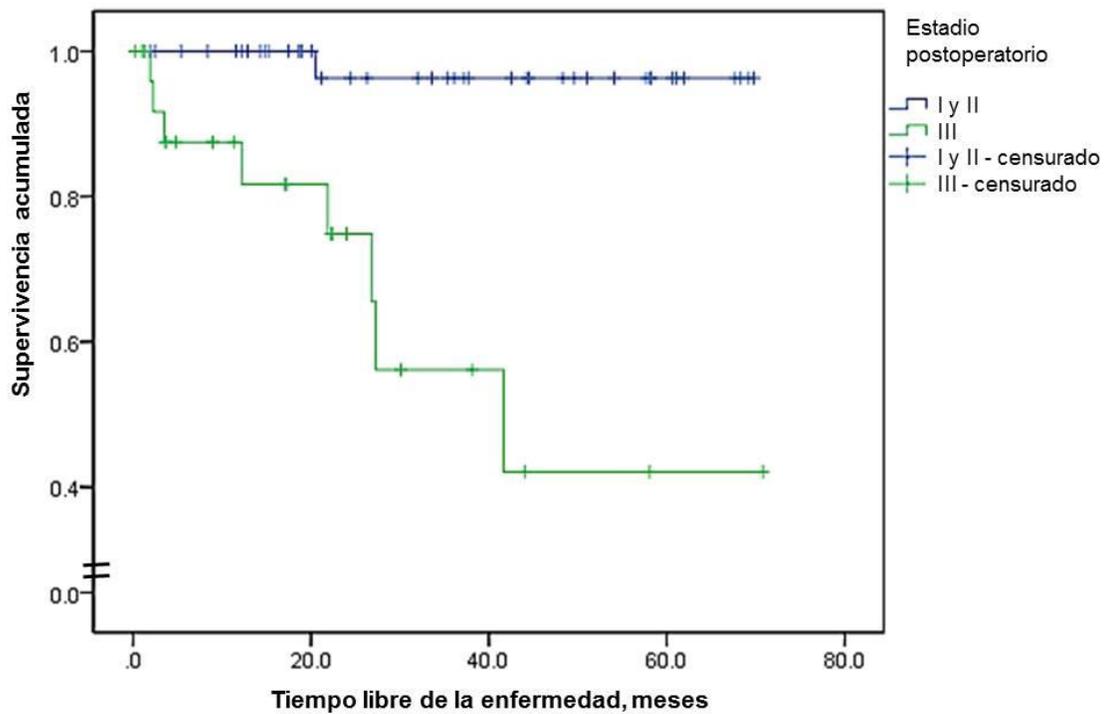


Figura 34. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes según estadio posoperatorio (pTNM).

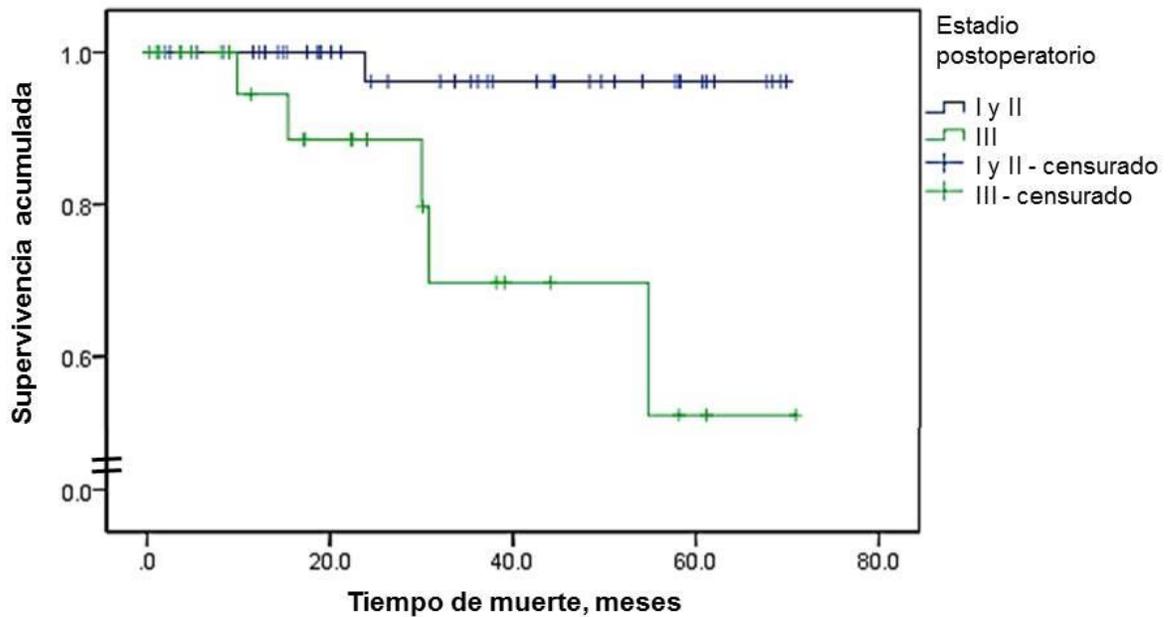


Figura 35. Funciones de supervivencia global de las pacientes según estadio posoperatorio (pTNM).

Existe un número limitado de pacientes en estadio IIIC, que constituye el 7% al 12% de todos los casos reflejado en reportes globales.^(162, 176, 210, 211) En este estudio el 38,6% (27 pacientes) se encontraban en estadio IIIC. En adición esta enfermedad incluye un grupo heterogéneo de pacientes de acuerdo a los datos clinicopatológicos, factores quirúrgicos y terapias adyuvantes realizadas.

Los reportes presentados en la literatura de SLE a los 5 años oscilan en un rango entre 33% y 81%,^(176, 211-213) mientras que en la serie estudiada la SLE a los 5 años fue de 42,5% encontrándose dentro del rango reportado internacionalmente.

Turan y colaboradores,⁽¹⁷⁹⁾ en un estudio más reciente, mostró una SLE a los 3 años para las pacientes en estadio III de 65 %, mientras que en la serie estudiada fue de 56,7 %, lo cual refleja la similitud de los resultados del estudio realizado con los obtenidos en el resto del mundo.

La SG a los cinco años fue significativamente menor en las pacientes con estadio IIIC2 (61,1 %) en comparación con aquellas que se encontraban en estadios desde I hasta IIIC1 (96,2 %), como se observa en Tabla 11. La explicación para los resultados obtenidos se debe al hecho de que mientras más altas sean las metástasis ganglionares más relación existe con la diseminación de la enfermedad y tiene un efecto pronóstico adverso. El 96,2% de las pacientes sin metástasis por encima de la AMI de la serie estudiada estaban vivas a los 3 y 5 años de tratadas. Mientras que el 71,3% de las pacientes con metástasis por encima de la AMI estaban vivas a los 3 años, cayendo estas cifras a 61,1 % a los 5 años. Se acepta que la afectación ganglionar paraaórtica es un factor pronóstico adverso para la

supervivencia^(176, 213) y que a su vez llevar la linfadenectomía paraaórtica hasta las venas renales mejora la supervivencia con un rango entre 44 % y 82 %.^(16, 212, 214, 215)

Tabla 11. Supervivencia global de las pacientes según estadio posoperatorio (pTNM)

Tiempo (meses)	Supervivencia Global (%)	
	Estadios I-IIIC1	Estadio IIIC2
12	100,0	95,0
24	96,2	89,1
36	96,2	71,3
48	96,2	61,1
60	96,2	61,1
$\chi^2=10,74$; $p=0,001$		

Recibieron tratamiento adyuvante 45 de las 70 pacientes incluidas en el estudio (64,3 %). Veintidós pacientes recibieron quimioterapia como único tratamiento, 15 pacientes radioterapia externa más braquiterapia, seis pacientes quimioterapia seguida de radioterapia externa y dos pacientes braquiterapia únicamente (Figura 36). La quimioterapia fue aplicada con base en platino, combinando el carboplatino con el paclitaxel. En las pacientes que recibieron braquiterapia solamente, se siguieron los criterios de la Clínica Mayo de acuerdo a la estadificación quirúrgica.⁽⁹⁰⁾

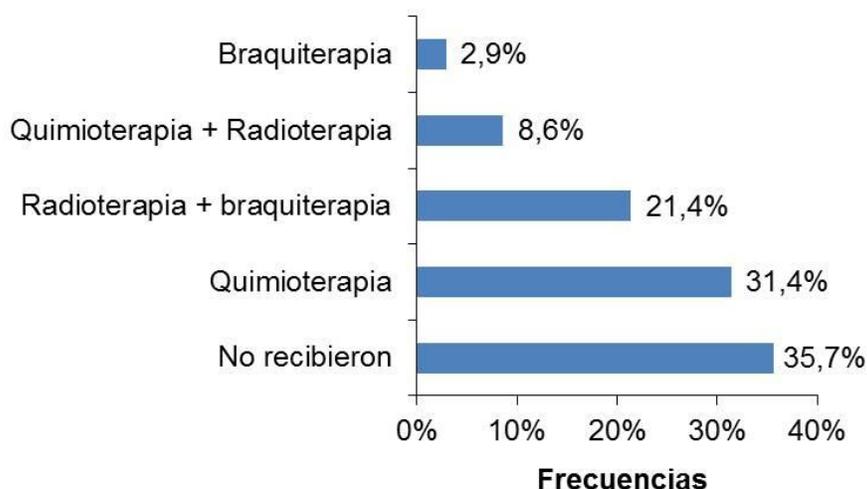


Figura 36. Distribución de las pacientes según tratamiento adyuvante

De las 45 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, siete presentaron recurrencia de la enfermedad. La recurrencia fuera de la pelvis se observó en cinco pacientes (55,5 %) y extraabdominal en dos pacientes (22,2 %). Tuvieron recurrencia sólo en la pelvis dos pacientes (22,2 %).

En el análisis de la relación de la supervivencia con el uso de tratamiento adyuvante (Figuras 37 y 38), no se observan diferencias significativas para la SLE de las pacientes que lo recibieron y las que no, evaluada por el test log-rank ($p=0,11$), ni para la SG con $p=0,38$.

Del total de 70 pacientes, hubo 61 que al concluir el estudio no presentaron el evento recurrencia para 87,1 % de censurados. La misma se presentó en nueve de ellas.

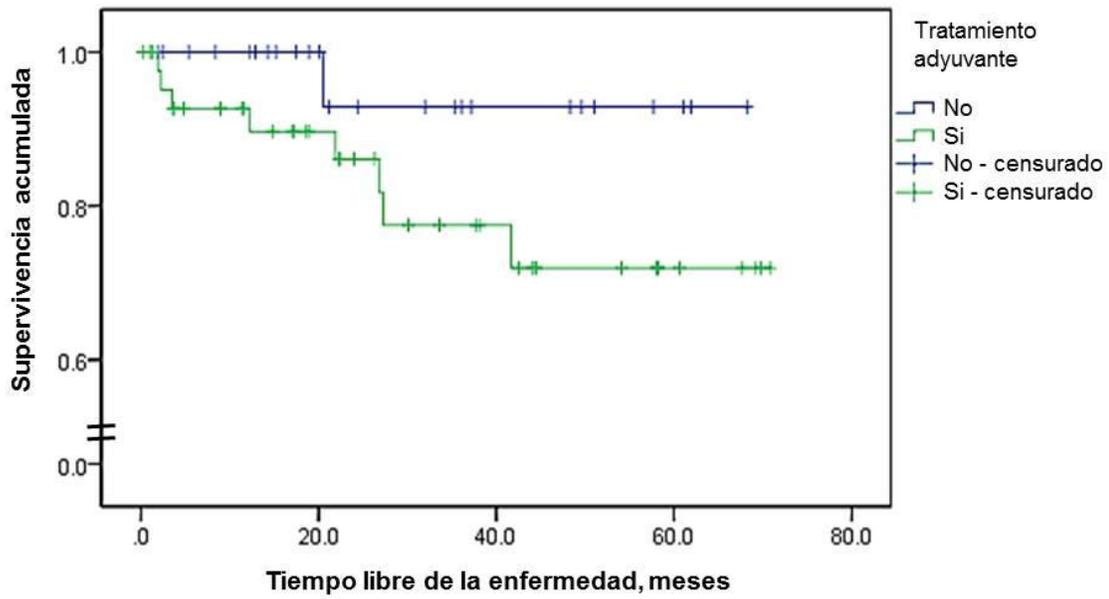


Figura 37. Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes según tratamiento adyuvante

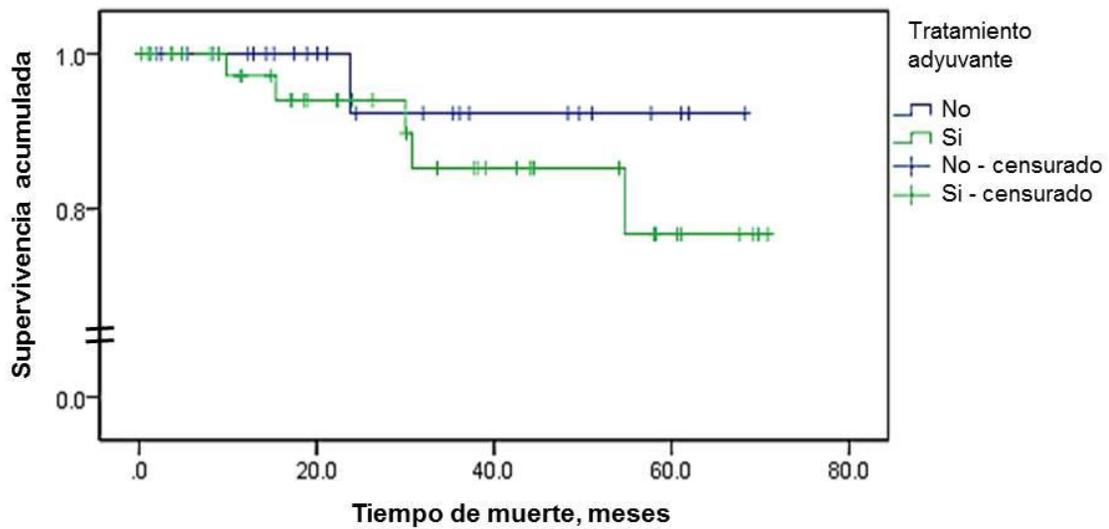


Figura 38. Funciones de supervivencia de las pacientes según tratamiento adyuvante

La Figura 39 refleja que la SLE estimada al año (12 meses) del tratamiento fue de 95,5 %, la misma disminuyó a 89,0 % al segundo año (24 meses) y a 83,3 % al tercer año (36 meses), para descender a 79,4 % a los cuatro años (48 meses) y mantenerse esta tasa al quinto año (60 meses) de seguimiento. La estimación del tiempo de supervivencia libre de enfermedad posterior al tratamiento fue de 61,5 meses, con intervalo de confianza 95% (55,4 - 67,6) meses. El tiempo máximo de seguimiento de las pacientes de la serie fue de 71,8 meses.

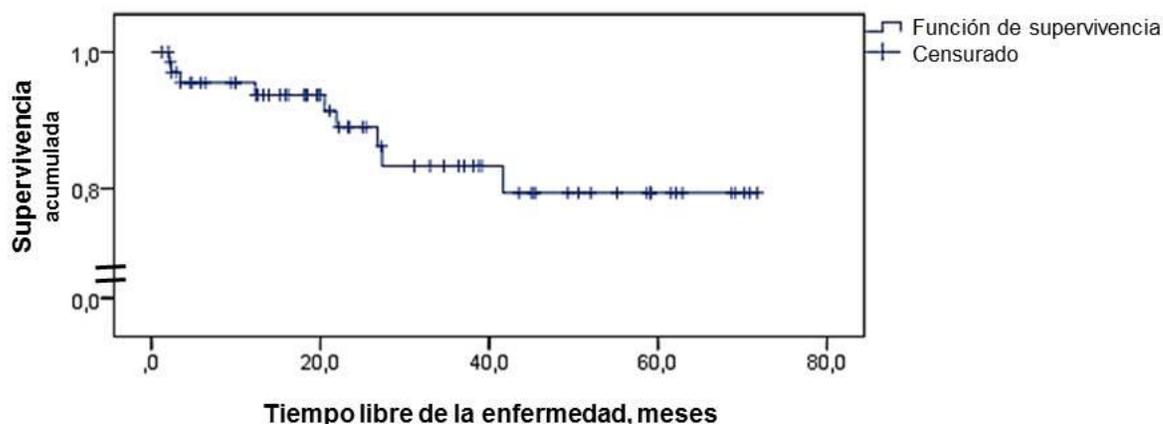


Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad de las pacientes. (Método de Kaplan Meyer)

Al concluir el estudio el 90,0 % de la serie de pacientes operadas se encontraban vivas. En la Figura 40 se observa que la supervivencia global estimada al año (12 meses) del tratamiento fue de 98,3 %, la misma disminuyó a 93,7 % al segundo año (24 meses) y a 88,0 % al tercero (36 meses), al cuarto (48 meses) y quinto

(60 meses) años de seguimiento fue de 84,4 % respectivamente. Hubo una fallecida a los 61 meses, que disminuyó la tasa a 75,0 %.

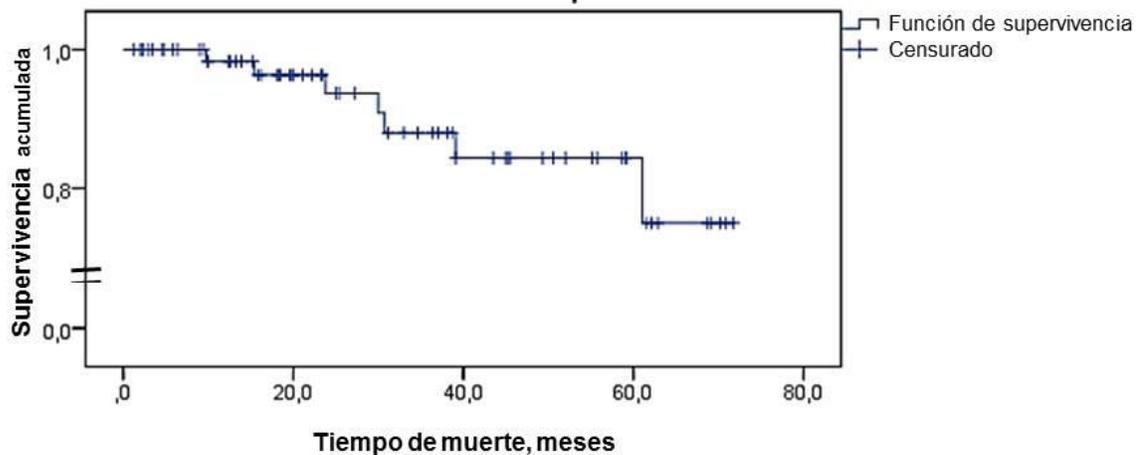


Figura 40 Supervivencia global de las pacientes

Los resultados obtenidos, así como el análisis de los mismos, basados en la literatura científica disponible y la experiencia del autor, demuestran la factibilidad de la técnica quirúrgica por vía laparoscópica empleada para el tratamiento del cáncer de endometrio y la estadificación de este, así como la influencia de la infiltración miometrial igual o mayor que 50 % y las metástasis a los ganglios de la pelvis en una menor supervivencia de las pacientes.

CONCLUSIONES

- La reducción del tiempo quirúrgico observada, el sangrado mínimo, la ausencia de complicaciones intra y posoperatorias, con disminución de la estancia hospitalaria son las variables que avalan la factibilidad y seguridad de este estudio.
- La infiltración miometrial \geq al 50 % y las metástasis a los ganglios de la pelvis, aspectos que caracterizan el estadio de la enfermedad, fueron los principales factores predictores de una menor supervivencia (SLP y SG).
- Los factores grado de diferenciación del tumor, invasión vascular y linfática, y ganglios paraaórticos con metástasis por encima de la arteria mesentérica inferior en las pacientes con carcinoma de endometrio están relacionadas con la disminución de la supervivencia libre de enfermedad, no así de la supervivencia global.
- En la serie estudiada, no se observó que la obesidad ni la tipología histológica del tumor (endometroide o no) influyera en la supervivencia libre de enfermedad ni en la global de las pacientes.
- La estadificación en el cáncer de endometrio por cirugía laparoscópica permitió tomar las decisiones respecto a la extensión del procedimiento quirúrgico y a la aplicación, o no, de las terapias adyuvantes en las pacientes.

RECOMENDACIONES

- ✓ Proponer al Grupo Nacional de Oncología la incorporación del tratamiento y la evaluación del estadio del cáncer de endometrio por cirugía laparoscópica con linfadenectomía pélvica y paraaórtica en los protocolos de actuación para el carcinoma de endometrio en Cuba.
- ✓ Establecer un sistema de superación profesional en cirugía laparoscópica para ginecólogos y cirujanos generales dedicados a la cirugía oncológica ginecológica.
- ✓ Desarrollar estudios prospectivos analíticos de supervivencia en relación con la extensión de la estadificación y el tratamiento adyuvante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 10]; 136(5): 359-86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.29210>.
2. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud DNE. Incidencia de cáncer según sexo y principales localizaciones 2016. 2020 [Consultado 22 Jun 2020]. In: Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana, Cuba: MINSAP;101. Available from: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>.
3. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud DNE. Mortalidad por tumores malignos según localización 2018-2019. 2020 [Consultado 22 Jun 2020]. In: Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana, Cuba: MINSAP;67. Available from: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>.
4. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1983 [Consultado 16 ago 2018];15(1):10-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7), [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258\(83\)90111-7/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258(83)90111-7/abstract)
5. FIGO Stages-1988 revision. *Gynecol Oncol*. 1989;35(1):125-7.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2009 [Consultado 22 Jun 2020];105(2):103-4. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>

7. ACOG. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 [Consultado 22 Jun 2020];106(2):413-25. Available in: <https://doi.org/10.1097/00006250-200504000-00056>
8. Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 12];291(4):721-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3517-9>.
9. Kueck AS, Gossner G, Burke WM, Reynolds RK. Laparoscopic technology for the treatment of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2006 [cited 2018 May 15]; 93(2):176-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.02.013>.
10. He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 3]; 20(4):413-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.01.005>.
11. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2018 May 3];(9):Cd006655. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006655.pub2>
12. Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 15];112(2):415-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.014>.

13. Zullo F, Palomba S, Russo T, Falbo A, Costantino M, Tolino A, et al. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 [cited 2018 May 3];193(4):1344-52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.131>
14. Díaz Ortega I. Linfadenectomía laparoscopica en cáncer ginecológico. *Revista Avances Médicos*. 2005(42):12-5.
15. Díaz Ortega I, Martínez Martínez-Pinillo ÁF, Morera Pérez M, Barreras González JE, Montero León JF, Amigó de Quesada M. Estadiamiento videolaparoscópico en el adenocarcinoma de endometrio. *Rev Cubana Obst Ginecol* [Internet]. 2014 [citado 2018 Mayo 16]; 40(1):58-67. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000100007.
16. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 [citado 2018 Mayo 16];375(9721):1165-72. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S014067360962002X>
17. Yukiharu Todo ST, Kazuhira Okamoto ,, Katsushige Yamashiro HK. Implications of para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer without pelvic lymph node metastasis *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2018 May 3];28(5):10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540719/>

18. Ruiz J. Evolución histórica de la terapéutica endoscópica. In: Ruiz J, Torres R, Martínez MA, Fernández A, Haydée P, editors. Cirugía endoscópica Fundamentos y aplicaciones. La Habana: Científico Técnica; 2000. p. 19-22.
19. Sutton C. Hysterectomy: a historical perspective. Baillieres Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 1997 [Consulted 2018 apr 11]; 11(1):1-22 pp. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950355297800478>.
20. Sutton C. Hysterectomy: a historical perspective. Baillieres Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 1997 [Consulted 2018 apr 11];11(1):1-22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950355297800478>.
21. Reich H DJ, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. J Gynaecol Surg [Internet]. 1989 [Consulted 2018 apr 11];5(2):213–5. Available from: <https://doi.org/10.1089/gyn.1989.5.213>
22. Acholonu UC, Chang-Jackson S-CR, Radjabi AR, Nezhat FR. Laparoscopy for the management of early-stage endometrial cancer: from experimental to standard of care. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2012 [Consulted 2018 apr 11];19(4):434-42. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1553465012001021>
23. Fader AN. Minimally invasive techniques for treating gynecologic malignancies. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2017 [cited 2018 May 16]; 15:730-2. Available from: <http://www.jnccn.org/content/15/5S/730.full.pdf+html>.
24. Bergstrom J, Aloisi A, Armbruster S, Yen T-T, Casarin J, Leitao MM, et al. Minimally invasive hysterectomy surgery rates for endometrial cancer performed at

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Centers. Gynecol Oncol [Internet]. 2018 [cited 2018 May 16];148(3):480-4. Available from:

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825818300027>

25. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, Casarin J, Pinelli C, et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic, open abdominal, and vaginal surgery for endometrial cancer in patients aged 80 years or older. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2014 [cited 2018 May 16];24(5):894-900. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/24/5/894>

26. Frumovitz M, Escobar P, Ramirez PT. Minimally invasive surgical approaches for patients with endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2011 [cited 2018 May 15]; 54(2):226-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779861/>.

27. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol [Internet]. 2010 [cited 2018 May 16];11(8):772-80. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1470204510701455>

28. Juhasz-Böss I, Haggag H, Baum S, Kerl S, Rody A, Solomayer E. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment: a comprehensive review. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012 [cited 2018 May 16];286(1):167-72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2254-1>

29. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 14];27(32):5331-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773219/>
30. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopez AD. Laparoscopy vs Laparotomy in the management of early stage endometrial cancer. Review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2018 May 3];10(10):Cd006655. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006655.pub3>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517108/>
31. Torres Peña R. Robotic surgery: a disruptive technology?. *INFODIR* [Internet]. 2019 [cited 2018 May 16];15:91-106. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infodir/ifd-2019/ifd1929j.pdf>
32. Holloway RW, Ahmad S. Robotic-assisted surgery in the management of endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 12];38(1):1-8. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1447-0756.2011.01744.x>.
33. Krill LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. *Cancer J* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 12];19(2):167-76. Available from: <https://doi.org/10.1097/ppo.0b013e31828a3293>
34. Lu D, Liu Z, Shi G, Liu D, Zhou X. Robotic assisted surgery for gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cited 2018

Apr 14]; 1:Cd008640. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/wol1/doi/10.1002/14651858.CD008640.pub2/full>.

35. Verheijen R, Zweemer R. Robotic surgery for gynaecologic cancer: an overview. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 12];14(6):544-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11912-012-0270-8>

36. Fabrice Narducci EB, Thomas Hebert, Tristan Gauthier, Pierre Collinet, Classe JM, et al. Severe perioperative morbidity after robot-assisted versus conventional laparoscopy in gynecologic oncology: Results of the randomized ROBOGYN-1004 trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 12];158(2):382-9. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.010>

37. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 14];24(5):547-53. Available from: <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328354e572>

38. Ibarrola Vidaurre M, Muruzabal Torquemada JC, Aguirre Gorospe A, Segura Ortega V, Tarrío Fernández O, Lapena Calavia S. Survival by surgical approach in patients with endometrial adenocarcinoma treated in Navarra in the 2001-2009. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 14];38(1):61-9. Available from: <https://doi.org/10.23938/assn.0054>

39. Kilgore JE, Jackson AL, Ko EM, Soper JT, Van Le L, Gehrig PA, et al. Recurrence-free and 5-year survival following robotic-assisted surgical staging for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 14];129(1):49-53. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825812009687>

40. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, Zhu X, Finkler NJ, Bigsby GE, et al. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 14];128(2):309-15. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825812008712>
41. Iturralde Codina A. Introducción y generalidades. In: Iturralde Codina A, González León T, Castillo Rodríguez M, editors. *Cirugía urológica de mínimo acceso* [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [cited 2018 Apr 14]:1-17. Available from: http://www.bvs.sld.cu/libros/cirugia_urologica_min_acc/cap1.pdf
42. González León T, Rodríguez Verde E, Núñez Roca A. Consideraciones sobre la cirugía endoscópica transluminal a través de un orificio natural. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 14];40(3-4):285-94. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572011000300011&lng=es
43. Barreras González JE, Torres Peña R, Faife Faife B, López Milhet AB, Torres Mora RM, Campillo Dono O. Validación de la histerectomía laparoscópica por un solo puerto quirúrgico como una nueva técnica en Cuba. *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2011 [cited 2012 Dic 30]; 50(4):525-33. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000400013&nrm=iso.
44. Roque González R, Ruiz Torres J, Martínez Alfonso MÁ, Torres Peña R, Fernández Zulueta A, Barrios Osuna I. Experiencia del Centro Nacional de Cirugía

de Mínimo Acceso en educación de posgrado en cirugía laparoscópica. Rev Cubana Cir [Internet]. 2011 [cited 2013 May 12]; 50(2):240-8. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000200013&nrm=iso.

45. Torres Peña R, Barreras González J, Campillo Dono O, Ruiz Torres J, Olivé González J, Torres Mora RM, et al. Colectectomía endoscópica transumbilical: estudio preclínico de factibilidad en un modelo porcino. Rev Cubana Cir [Internet]. 2010 [cited 2012 Dic 30]; 49(2). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000200005&nrm=iso.

46. Barreras González JE, Díaz Ortega I, López Milhet AB, Pereira Fraga JG, Castillo Sánchez Y, Sánchez Hernández EC. Histerectomía laparoscópica en 1 599 pacientes. Rev Cubana Cir [Internet]. 2015 [cited 2016 Dic 20]; 54(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000300004&nrm=iso.

47. Díaz Ortega I, Martínez Martínez-Pinillo ÁF, Castillo Y, Barreras González JE, Pereira Fraga J, Masa Bravo N. Histerectomía radical videolaparoscópica. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [Consultado 16 ago 2018]; 41(2):[150-9 pp.]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2015000200007&nrm=iso.

48. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol [Internet]. 2013

[Consultado 16 ago 2018];37(6):874-81. Available from:

<https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31827f576a>

49. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* [Internet]. 2010 [Consultado 16 ago 2018];63(5):410-5. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2009.071225>

50. Hussein YR, Broaddus R, Weigelt B, Levine DA, Soslow RA. The genomic heterogeneity of FIGO grade 3 endometrioid carcinoma: impacts on diagnostic accuracy and reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 19];35(1):16-24. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934379/>.

51. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 19];26(12):1594-604. Available from:

<https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.102>

52. Alkushi A, Kobel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 19];29(4):343-50. Available from:

<https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e3181cd6552>

53. Karateke A, Tug N, Cam C, Selcuk S, Asoglu MR, Cakir S. Discrepancy of pre- and postoperative grades of patients with endometrial carcinoma. *Eur J*

Gynaecol Oncol [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 19];32(3):283-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21797117/>

54. Sany O, Singh K, Jha S. Correlation between preoperative endometrial sampling and final endometrial cancer histology. Eur J Gynaecol Oncol [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 19];33(2):142-4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/22611951>

55. Wang XY, Pan ZM, Chen XD, Lu WG, Xie X. Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 19];122(16):1843-6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19781357>

56. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 19];42(9):1367-71. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0748798316003917>

57. Hoang LN, McConechy MK, Kobel M, Han G, Rouzbahman M, Davidson B, et al. Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. Am J Surg Pathol [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 19];37(9):1421-32. Available from: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31828c63ed>

58. McConechy MK, Ding J, Senz J, Yang W, Melnyk N, Tone AA, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. Mod Pathol [Internet]. 2014 [cited 2018 May 24]; 27(1):128-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915240/>.

59. Hoang LN, McConechy MK, Meng B, McIntyre JB, Ewanowich C, Gilks CB, et al. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. *Histopathology* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 23];66(5):664-74. Available from: <https://doi.org/10.1111/his.12581>
60. Hoang LN, Lee Y-S, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B, Almandani N, Coatham M, et al. Immunophenotypic features of dedifferentiated endometrial carcinoma – Insights from BRG1/INI1-deficient tumors. *Histopathology* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 23]; 69(4):560-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516928/>.
61. Santacana M, Maiques O, Valls J, Gatus S, Abo AI, Lopez-Garcia MA, et al. A 9-protein biomarker molecular signature for predicting histologic type in endometrial carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 5];45(12):2394-403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.06.031>,
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S004681771400327X>
62. McConechy MK, Ding J, Cheang MCU, Wiegand K, Senz J, Tone A, et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 2]; 228(1):20-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939694/>.
63. Ferguson SE, Olshen AB, Viale A, Barakat RR, Boyd J. Stratification of intermediate-risk endometrial cancer patients into groups at high risk or low risk for recurrence based on tumor gene expression profiles. *Clin Cancer Res* [Internet].

2005 [cited 2018 May 5];11(6):2252-7. Available from:

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-1353>

64. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson IM, et al. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet].

2009 [cited 2018 Jun 3]; 106(12):4834-9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660768/>.

65. Wik E, Trovik J, Kusonmano K, Birkeland E, Raeder MB, Pashtan I, et al. Endometrial Carcinoma Recurrence Score (ECARS) validates to identify aggressive disease and associates with markers of epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun

3];134(3):599-606. Available from: [https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-](https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825814010671)

[s2.0-S0090825814010671](https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825814010671)

66. The Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 13]; 497(7447):67-73. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704730/>.

67. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2016

[cited 2018 Apr 13];26(1):2-30. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679344/>

68. SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 13];60(3):274-302. Available from: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n3/15_GAP_Endometrio.pdf
69. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 13];108(3):486-92. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S009082580700947X>
70. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer: a multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 13];128(2):300-8. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825812008918>
71. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 13];31(5):560-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/uog.5295>
72. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2009 [cited 2018 May 5];105(2):110-1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.008>

73. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 5];105(2):109. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.010>
74. American Joint Committee on Cancer AJCC. *Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer Nature and American College of Surgeons; 2018. 1051. Available in: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
75. Guy MS, Sheeder J, Behbakht K, Wright JD, Guntupalli SR. Comparative outcomes in older and younger women undergoing laparotomy or robotic surgical staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 5];214(3):350.e1-.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.085>
76. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2018 May 5];74(3):350-5. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5501>
77. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* [Internet]. 2000 [cited 2018 May 5];355(9213):1404-11. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02139-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02139-5)
78. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival

compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Br J Cancer [Internet]. 2006 [cited 2018 May 15]; 94(5):642-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361201/>.

79. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 12]; (5):Cd010681. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010681.pub2/epdf/standard>.

80. Di Cello A, Rania E, Zuccala V, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 12];194:153-60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.004>

81. Zhang C, Hu W, Jia N, Li Q, Hua K, Tao X, et al. Uterine carcinosarcoma and high-risk endometrial carcinomas: a clinicopathological comparison. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 12];25(4):629-36. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000350>

82. Imai K, Kato H, Katayama K, Nakanishi K, Kawano A, Iura A, et al. A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. Gynecol Oncol [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 12];142(2):273-7. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825816307727>

83. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, et al. Risk-scoring models for individualized prediction of

overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 23]; 133(3):485-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405150/>.

84. Kang S, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, et al. A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 23];24(3):513-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000090>

85. Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive modeling: a new paradigm for managing endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 20];23(3):975-88. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4924-2>

86. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsène E, Huguet F, Coutant C, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 3]; 112(5):793-801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453957/>.

87. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular space invasion portends poor prognosis in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 3];7(25):1292-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549160/>

88. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet].

2012 [cited 2018 Jun 12]; 124(1):31-5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936402/>.

89. Gemer O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* [Internet].

2007 [cited 2018 Jun 12];33(5):644-7. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.01.009>

90. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2018 May

28]; 109(1):11-8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667391/>.

91. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jun

12];373(9658):125-36. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646126/>. PMID: PMC2646126.

92. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*

[Internet]. 2008 [cited 2018 May 23];100(23):1707-16. Available from:
<https://doi.org/10.1093/jnci/djn397>

93. Yoon MS, Park W, Huh SJ, Kim HJ, Kim YS, Kim YB, et al. Impact of paraaortic lymphadenectomy for endometrial cancer with positive pelvic lymph nodes: A Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-17). *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3];42(10):1497-505. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798316306606.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
94. Guo Q, Xu J, Wang W, Gao J, Yin X. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with early-stage endometrial cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 8];10(3):5029-37. Available from: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0040649.pdf>
95. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assesment of the prevalence pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014[cited 2018 May 23];132(1):38-43. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825813012468>
96. Cosgrove CM, Cohn DE, Rhoades J, Felix AS. The Prognostic Significance of Aortic Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer Potential Implications for Selective Aortic Lymph Node Assessment. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2018 Apr 12]; 153(3):505-10. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S009082581930486X>
97. Dowdy SC. Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 12];

133(2):370-4.

Available

from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104975/pdf/nihms572345.pdf>.

98. Bodurtha Smith AJ, Nickles Fader A, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 12];216(5):459-76.e10. Available

from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0002937816320579>

99. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 12];146(2):405-

15. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825817308831>

100. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 12];70(2):194-214.

Available from: <https://doi.org/10.23736/s0026-4784.17.04179-x>

101. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Apr 18

[cited 2018 Apr 12];2012(4):CD003916. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164955/>; PMID: PMC4164955.

102. Kong TW, Chang S-J, Paek J, Lee Y, Chun M, Ryu H-S. Risk group criteria for tailoring adjuvant treatment in patients with endometrial cancer: a validation study of the Gynecologic Oncology Group criteria. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2015

[cited 2018 May 20]; 26(1):32-9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302283/>.

103. Nout RA, Smith VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 12];375 (9717):816-23. Available from:
<https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0140673609621632>

104. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 12];373(9658):137-46. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646125/>

105. Harkenrider MM, Block AM, Siddiqui ZA, Small W. The role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 12];136(2):365-72. Available from:
<https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0090825814016345>

106. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology evidence based guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 12];4(3):137-44. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.prro.2014.01.003>

107. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 May 17 [cited 2018 Apr 12];2014(5):Cd010681. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457820/>
108. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2018 Apr 12];2012(8):CD003915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104534/>
109. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Oct 5 [cited 2018 Apr 12];2011(10):CD003175. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164379/>
110. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 12];22(19):3902-8. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2004.02.088>
111. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 12];22(11):2159-66. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2004.07.184>

112. Rabasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp [Internet]. 2005 [cited 2018 Apr 12];78(4):222-30. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1302479>
113. Pita Fernández S. Análisis de supervivencia. Cad Aten Primaria [Internet]. 1995 [cited 2018 Apr 12];(2):130-5. Available from: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf
114. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. Gynecol Oncol [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 12];112(1):126-33. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825808006501>
115. 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 [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 12];207(2):94-100. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0002937812000221>
116. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2005 [Consulted 2020 Sep 12]; 12(2):130–6. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2005.01.021>
117. LU Z, YI X, FENG W, DING J, XU H, ZHOU X et al. Cost-benefit analysis of laparoscopic surgery versus laparotomy for patients with endometrial cancer: Experience from an institute in China. J Obstet Gynaecol Res [Internet]. 2012

[Consulted 2020 Sep 12]; 38(7):1011-7. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01820.x>

118. Tinelli R, Litta P, Meir Y, Surico D, Leo L, Fusco A, et al. Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study. *Anticancer Res* [Internet]. 2014 May [cited 2018 May 21]; 34(5):2497-502. Available from: <http://ar.iijournals.org/content/34/5/2497.long>.

119. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 May 12];133(1):23-7. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825814001012>

120. Rabischong B, Larraín D, Canis M, Le Bouëdec G, Pomel C, Jardon K, et al. Long-term follow-up after laparoscopic management of endometrial cancer in the obese: a fifteen-year cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2018 May 12]; 18(5):589-96. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465011002548>.

121. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2005 [cited 2018 May 12];15(2):319-24. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15223.x>

122. Frey MK, Ilnow SB, Worley MJ, Heyman KP, Kessler R, Slomovitz BM, et al. Minimally invasive staging of endometrial cancer is feasible and safe in elderly

women. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2011 [cited 2018 May 22]; 18(2):[200-4 pp.]. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465010013245/pdf?md5=a2083f1625a97a372c9f0843fdb962cb&pid=1-s2.0-S1553465010013245-main.pdf>.

123. Bishop EA, Java JJ, Moore KN, Spirtos NM, Pearl ML, Zivanovic O, et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: A NRG/Gynecologic Oncology Group Study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2018 [cited 2018 May 22];218(8):109-37. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0002937817311894>

124. Fanning J, Hossler C. Laparoscopic conversion rate for uterine cancer surgical staging. Obstet Gynecol [Internet]. 2010 [cited 2018 May 23];116(6):1354-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181fae272>

125. Iavazzo C, Gkegkes ID. The role of uterine manipulators in endometrial cancer recurrence after laparoscopic or robotic procedures. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2013 [cited 2018 May 23];288(5):1003-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3031-5>

126. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, Fanfani F, Palomba S, Aletti G, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2017 [cited 2018 May 23]; 216(6):592.e1-.e11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937817301497/pdf?md5=f02bbdf98d5b0c5dccc67d29489271d&pid=1-s2.0-S0002937817301497-main.pdf>.

127. García Baños LG, Barreras González JE, Días Ortega I, Castillo Sánchez Y, Pereira Fraga JG, López Milhet AB. Manipulador uterino "KD" como nuevo dispositivo para la histerectomía totalmente laparoscópica. Rev Cub Cir [Internet]. 2018 [cited 2018 May 23];57(2):11. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
128. Palomba S, Falbo A, Russo T, La Sala GB. Port-site metastasis after laparoscopic surgical staging of endometrial cancer: a systematic review of the published and unpublished data. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2012 [cited 2018 May 23]; 19(4):531-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465012001264>.
129. Mariani A DS, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 2005 [cited 2018 May 23];97(3):820-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.03.008>
130. del Río Bazán D, Torres Peña RC. P.AM.03 Profilaxis antimicrobiana. La Habana, Cuba: CNCMA;2019 [cited 2018 Apr 14].7. Disponible en: http://intranet.cce.sld.cu/images/documents/pno/asistencia_medica/pdf/PAM03.html
131. Olivé González JB, Guerra Betaña RM, Torres Peña RC. P.AM.01 Anestésia General Orotraqueal. La Habana, Cuba: CNCMA;2019 [cited 2018 Apr 14].10. Disponible en:

http://intranet.cce.sld.cu/images/documents/pno/asistencia_medica/anestesia/pdf/PAN01.html

132. Barreras González JE, Torres Peña RC. P.C.06 Lesiones benignas y malignas del útero. 3ra ed. La Habana, Cuba: CNCMA;2019 [cited 2018 Apr 14].17. Disponible en:

http://intranet.cce.sld.cu/images/documents/pno/asistencia_medica/cirugia/pdf/PC06.html

133. Soto González Y, Brito Álvarez G, Roque González R. P.AP.02 Biopsia. 2da ed. La Habana, Cuba: CNCMA;2019 [cited 2018 Apr 14].17. Disponible en:

http://intranet.cce.sld.cu/images/documents/pno/asistencia_medica/anat_patologica/pdf/PAP02.html

134. Asociación Médica Mundial AMM. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 64ª Asamblea General. Fortaleza, Brasil: AMM; 2013 Oct [cited 2018 Apr 14]. 8. Disponible en:

<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

135. Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS. International Ethical Guidelines on Epidemiological Studies [Internet]. Ginebra, Suiza: World Health Organization WHO; 2009 [cited 2018 Apr 14]. 130.

https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf

136. Komiyama S, Takeya C, Takahashi R, Nagasaki S, Kubushiro K. Less invasive endometrial cancer surgery with extraperitoneal pelvic and para-aortic lymphadenectomy via a small midline abdominal incision and the retroperitoneal

approach. J Cancer [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 12]; 7(8):890-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910580/>.

137. Penner KR, Fleming ND, Barlavi L, Axtell AE, Lentz SE. Same-day discharge is feasible and safe in patients undergoing minimally invasive staging for gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 18];212(2):186.e1-8. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002937814008412.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

138. Cardenas-Goicoechea J, Shepherd A, Momeni M, Mandeli J, Chuang L, Gretz H, et al. Survival analysis of robotic versus traditional laparoscopic surgical staging for endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 12];210(2):160.e1-.e11. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002937813019364.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

139. Alvarado-Cabrero I. Adenocarcinoma de endometrio, Conceptos actuales. Gac Mexicana Oncolog [Internet]. 2016 [Consultado 11 abr 2018]; 15(6):196-202. Available from: <http://www.elsevier.es/pt-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-adenocarcinoma-endometrio-conceptos-actuales-X1665920112439420>.

140. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. J Clin Oncol [Internet]. 2016 [Consultado 11 abr 2019];34(35):4225-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455320/>

141. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*. 2016;315(21):2284-91. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6458>
142. 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* [Internet]. 2003 [cited 2018 Apr 9];348(17):1625-38. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021423?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
143. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 19];4(8):579-91. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
144. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 9]; 2013:291546. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773450/pdf/JOBES2013-291546.pdf>.
145. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death Dis* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 9];6(12):e2037. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4720912/>
146. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2002 [cited 2018 Apr 11]; 11(12):1531-43. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/11/12/1531.long>.

147. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 [cited 2018 Apr 5];182(1 Pt 1):23-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70486-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70486-8)
148. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2018 Apr 11]; 84(7):975-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363831/>.
149. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 3];371(9612):569-78. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S014067360860269X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
150. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 3];96(21):1635-8. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-pdf/96/21/1635/7685828/djh291.pdf>
151. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and endometrial cancer 2013. UK: World Cancer Research Fund International; 2018 [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Endometrial-cancer-report.pdf>.

152. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, Soisson S, Edwards RP, Welburn S, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 3];10(16):2561-8. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.14.192?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
153. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* [Internet]. 2003[cited 2018 Apr 3];104(6):669-76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.10974>
154. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj* [Internet]. 2007[cited 2018 Apr 3];335(7630):1134. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2099519/>
155. Cubadebate. La obesidad: Un problema de salud en Cuba [Artículo Sitio Web]. La Habana, Cuba: Universidad de las Ciencias Informáticas UCI; 2018 jul 6 [updated 2020 febrero 20; cited 2020 feb 20]. Available from: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2018/07/06/la-obesidad-un-problema-de-salud-en-cuba/#.Xk7ZoTNryUk>.
156. Barbosa León N. Obesidad: Un problema global de salud que afecta a Cuba [Artículo de Periódico]. La Habana, Cuba: Órgano Oficial del Comité Central del Partido Comunista de Cuba; 2017 mar 7 [updated 2020 febrero 20; cited 2020 feb

20]. Available from: <http://www.granma.cu/cuba/2017-03-07/obesidad-un-problema-global-de-salud-que-afecta-a-cuba-07-03-2017-19-03-06>.

157. Ko EM, Walter P, Clark L, Jackson A, Franasiak J, Bolac C, et al. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 3];133(1):28-32. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825814000493.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

158. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 12];24(Suppl 6):vi33-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>

159. AlHilli MM, Mariani A. The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 3];18(2):193-9. Available from: <https://rd.springer.com/article/10.1007/s10147-013-0528-7>

160. Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of metastatic regional lymph node locations and predictors of para-aortic lymph node involvement in endometrial cancer patients at risk for lymphatic dissemination. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 3];25(4):657-64. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000392>

161. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence.

J Obstet Gynaecol Res [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 3];40(2):301-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24472047/>

162. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. Lancet Oncol [Internet]. 2007 [cited 2018 May 23];8(9):831-41. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1470204507702759>

163. Kilgore L, Partridge E, Alvarez R. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol [Internet]. 1995 [cited 2019 May 23];56(29e-33). Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1005>

164. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 1998 [cited 2019 May 23];71(3):340-3. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5254>

165. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. Obstet Gynecol [Internet]. 1996 [cited 2019 May 23];88(2):280-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00115-9](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00115-9)

166. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2005 [cited 2018 Apr 3];23(16):3668-75. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.144?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&cookieSet=1

167. Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, Surwit EA. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1993 [cited 2018 Apr 3];51(1):33-8. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1242>
168. Shi C, Gao Y, Yang Y, Zhang L, Yu J, Zhang T. Comparison of efficacy of robotic surgery, laparoscopy, and laparotomy in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2019 [Cited 2020 feb 20];17(1):162. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6743103/>
169. Park DA, Lee DH, Kim SW, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3];42(9):1303-14. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798316306072.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
170. Eklind S, Lindfors A, Sjoli P, Dahm-Kahler P. A prospective, comparative study on robotic versus open-surgery hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 3];25(2):250-6. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000357>
171. Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, Borah BJ, Dowdy SC, Tanner EJ 3rd, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3];128(3):526-34. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/09000/Disparities_in_Surgical_Care_Among_Women_With.15.aspx

172. Díaz Ortega I CSY, Barreras González JV, Pereira Fraga JG, López Milhet AB, Roque González R. Cáncer de endometrio. Estadificación laparoscópica en pacientes obesas. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2021;47(1)
173. Díaz Ortega I CSY, Barreras González JV, Pereira Fraga JG, López Milhet AB, Roque González R. Seguridad y factibilidad de la estadificación laparoscópica en el cáncer de endometrio. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2021;47(1)
174. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. Gynecol Oncol [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3];142(2):211-6. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825816307545.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
175. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a gynecologic oncology group trial. Gynecol Oncol [Internet]. 2013 [cited 2018 May 10]; 129(2):277-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006113/>.
176. Hoekstra AV, Kim RJ, Small W Jr., Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. Gynecol Oncol [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 3];114(2):273-8. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825809002546.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

177. Sorbe B. Predictive and Prognostic Factors in Definition of Risk Groups in Endometrial Carcinoma. ISRN Obstet Gynecol [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 21]; 2012:325790. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504391/>.
178. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clin Proc [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 3];83(1):97-112. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025619611611245.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
179. Turan T, Ureyen I, Duzguner I, Ozkaya E, Tasci T, Karalok A, et al. Analysis of patients with stage IIIC endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 3];24(6):1033-41. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000154>
180. Sari ME, Yalcin İ, Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Int J Clin Oncol [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 10]; 22(5):937-44. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10147-017-1139-5.pdf>.
181. Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. Am J Surg Pathol [Internet]. 2007 [cited 2018 Apr 3];31(12):1825-33. Available from: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31806841f6>

182. Rasool N, Fader AN, Seamon L, Neubauer NL, Shahin FA, Alexander HA, et al. Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: an analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 3];116(1):10-4. Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825809007884.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

[S0090825809007884.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825809007884.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

183. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, C DIC, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jun 13]; 29(5):1715-20. Available from: <http://ar.iijournals.org/content/29/5/1715.long>.

184. Kondalsamy-Chennakesavan S, Yu C, Kattan MW, Leung Y, Sykes P, Nascimento M, et al. Nomograms to predict isolated loco-regional or distant recurrence among women with uterine cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 3];125(3):520-5. Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825812001485.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

[S0090825812001485.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825812001485.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

185. Desrosiers L, Fadare O, Xiao ZF, Dresser K, Wang SA. Lymphovascular space invasion does not predict vaginal relapses in stage I endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 3];12(2):112-7. Available from:

<https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0->

[S1092913407000925.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1092913407000925.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

186. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 3];133(2):192-6. Available from:

<https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0->

[S0090825814002418.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825814002418.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

187. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2018 Apr 3];96(3):799-804. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.033>

188. Haider Mahdi AJ, Benjamin Nutter, Chad Michener, Peter G. Rose. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *J Gynecol Oncol* [Internet].

2015 [cited 2018 Apr 3];26(3):208-13. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510337/>

189. Ørtoft G, Lausten-Thomsen L, Høgdall C, Hansen ES, Dueholm M. Lymphovascular space invasion (LVSI) as a strong and independent predictor for non-locoregional recurrences in endometrial cancer a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 21];30(5):e84. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658591/>

190. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al.

Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of

12,333 patients. Cancer [Internet]. 2006 [cited 2018 Jun 21];107(8):1823-30.

Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.22185>

191. The writing committee on behalf of the Asg. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study.

Lancet [Internet]. 2009 [cited 2018 Jun 21]; 373(9658):125-36. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646126/>.

192. Uccella S, Falcone F, Greggi S, Fanfani F, De Iaco P, Corrado G, et al.

Survival in clinical stage I endometrial cancer with single vs multiple positive pelvis node; results of a multi-institutional Italian study. J Gynecol Oncol [Internet]. 2018

[cited 2019 Apr 3];6(29):e100. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189435/>

193. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al.

Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2018 [cited 2018 May 16];

16(2):170-99. Available from: <http://www.jnccn.org/content/16/2/170.full.pdf+html>.

194. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao

MM Jr, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecol

Oncol [Internet]. 2009 Nov [cited 2018 Apr 3];115(2):236-8. Available from:

[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825809005654.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

[S0090825809005654.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825809005654.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

195. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extraperitoneal

laparoscopic para-aortic lymphadenectomy-a prospective cohort study of 293

patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 14];111(3):418-24. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727450/>

196. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 14];29(6):845-57. Available from:

<https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0->

[S1521693415000267.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1521693415000267.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

197. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert Buffet N, Clavel Chapelon F, Haddad B, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 3];207(3):197.e1-8. Available from:

<https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0->

[S000293781200734X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S000293781200734X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

198. Koskas M, Chabbert-Buffet N, Bendifallah S, Luton D, Clavel-Chapelon F, Rouzier R. Prognostic value of 2009 FIGO staging for endometrial cancer, an illustration of the E3N cohort. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 3];22(3):447-51. Available from: <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31824384ca>

199. Guo Q, Xu J, Wang W, Gao J, Yin X. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with early-stage endometrial cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 8]; 10(3):5029-37. Available from:

<http://www.ijcem.com/files/ijcem0040649.pdf>.

200. Cho H KY, Kim JH. Accuracy of preoperative test in clinical stage I endometrial cancer: the importance of lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 3];89(2):175-81. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016340903418785>
201. Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkhachonsuk R, Sittisomwong T, et al. Is complete surgical staging necessary in clinical early-stage endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Apr 3];19(6):1057-61. Available from: <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181a8ba85>
202. Alagkiozidis I, Weedon J, Grossman A, Wang P, Mize B, Wilson K, et al. Extent of lymph node dissection and overall survival in patients with uterine carcinosarcoma, papillary serous and endometrioid adenocarcinoma: A retrospective cohort study [Internet]. Elsevier. 2015 [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2015.10.006>.
203. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1996 Ago [cited 2018 Apr 10];62(2):169-73. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0211>
204. Koskas M, Fournier M, Luton D, Darai E, Rouzier R. Survival impact of lymphadenectomy stratified by nodal metastatic probability in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014; 21(7):2376-82. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3589-6>

205. Kwon JS, Qiu F, Saskin R, Carey MS. Are uterine risk factors more important than nodal status in predicting survival in endometrial cancer? *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 20];114(4):736-43. Available from: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181b96ec6>
206. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Feb[cited 2018 Apr 2];80(2):233-8. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.6058>
207. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol* [Internet]. 2002 [cited 2018 Apr 9];87(3):274-80. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6836>
208. Barrena Medel NI, Herzog TJ, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Lewin SN, et al. Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 9];248:e1-248.e7. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002937810022052.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
209. Huang CY, Ho CM, Chen YL, You SL, Chen CA, Cheng WF. Impact of lymphadenectomy in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 9];39(4):350-7. Available from:

https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798313000048.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

210. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2018 Apr 10];81(2):273-8. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6157>

211. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIc endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2018 Apr 9];75(2):211-4. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5569>

212. Fujimoto T, Hiroshi N, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node estage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2018 May 23];107(2):253-9. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0090825807004258>

213. Garg G, Morris RT, Solomon L, Toy EP, Kruger M, Clary K, et al. Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with IIIc stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 9];208-13. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0090825811005750.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

214. Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2008 [cited 2018 May 23];87(12):1361-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016340802503054>

215. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2018 Apr 9];76(3):348-56. Available from: <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5688>

Anexo 1

CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MINIMO ACCESO

Modelo de consentimiento informado de participación en la investigación

La que suscribe _____ de
Nacionalidad _____ con carnet de Identidad N° _____ estoy
de acuerdo con participar en la siguiente investigación:

Estadificación laparoscópica en el carcinoma de endometrio

Se me ha explicado que se trata de un proceder que tiene como objetivo la evaluación con fines diagnóstico y terapéutico de aquellos factores pronóstico que pueden determinar la necesidad de tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia o ambos e influir en mi supervivencia.

Se me ha explicado claramente que el procedimiento consiste en la extirpación del útero, las trompas y los ovarios así como los ganglios linfáticos a través de pequeñas incisiones entre 5 a 10 mm, a través de las cuales se introducen finos instrumentos y una cámara endoscópica para lograr el objetivo quirúrgico.

Esta cirugía tiene como ventajas una disminución del riesgo quirúrgico, al incorporar las ventajas de las técnicas mínimamente invasivas como son eliminar las grandes incisiones de la cirugía convencional, una disminución del dolor y la estadía postoperatoria, una disminución de la morbilidad, mejor estética y una reincorporación social más temprana, todo esto unido a un impacto en el intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

Las complicaciones transoperatorias son: hemorragias por desgarros o traumatismos las que pueden presentarse independientemente de la técnica empleada (laparoscópica o convencional) y su incidencia debe ser menor en la cirugía laparoscópica dado la minuciosidad de la disección y la magnificación de la imagen.

Igualmente se me ha explicado que si durante el procedimiento se presentan dificultades técnicas que comprometen una disección quirúrgica segura, se convertirá el procedimiento a una cirugía convencional, sin que ello sea considerado una complicación del mismo.

Estoy consciente que esta aprobación es totalmente voluntaria y no representa ningún compromiso pues estoy en plena libertad de no aceptarla o retirarla cuando estime conveniente, con garantías de recibir una atención médica adecuada.

Por tanto al firmar este documento autorizo se me incluya en la investigación y que además la información referente a la misma sea utilizada con fines científicos garantizando la confidencialidad de los datos.

Y para que conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico que me ha dado las explicaciones, a los _____ días del mes de _____ 201__

Nombre del paciente o representante.

(Firma)

Nombre del médico

(Firma)

Anexo 2 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Factibilidad técnica de la cirugía de estadificación	Culminación del procedimiento quirúrgico por la vía propuesta	Factibilidad de la técnica quirúrgica	Al finalizar la intervención quirúrgica	Variable categórica cuya respuesta es una de las siguientes: a. Factible b. No factible (contraindicación para la cirugía) c. No factible (cirugía no finalizada por la vía propuesta) d. No factible (cirugía finalizada pero no se logra la linfadenectomía pélvica) e. No factible (cirugía finalizada pero no se logra la linfadenectomía paraaórtica)
Seguridad	Evitar riesgos	Seguridad de la técnica quirúrgica	Al finalizar la cirugía y en el primer control posoperatorio antes de los treinta días	Variable categórica cuya respuesta es una de las siguientes: a. Segura b. No segura (complicaciones intra y posoperatorias)
Supervivencia	Tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta que ocurre la muerte	Supervivencia global	Al mes, cada 2 meses por 24 meses, cada 6 meses por 24 meses y anual a partir del 5 ^{to} año	Variable binaria que solo admite una respuesta: a. Viva b. Fallecida

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo que transcurre entre el tratamiento y la evidencia que indica recurrencia de la enfermedad	Tiempo a la recurrencia	Al mes, 2 meses, 6 meses y 1 año hasta los 5 años	Variable categórica que admite las respuestas: a. Libre de enfermedad b. Enfermedad recurrente
Índice de masa corporal (Índice de Quetelet)	Peso en Kg con respecto a la talla en metros ²	Factibilidad del proceder en pacientes obesos	Al finalizar el proceder	Variable categórica que admite las respuestas: a. Bajo peso (< 18,5) b. Normal (18,5 - 24,9) c. Sobrepeso (25 - 29,9)
Diagnóstico preoperatorio	Diagnóstico histológico de la enfermedad	Presencia de la enfermedad	Evaluación preoperatoria	Variable categórica que admite las respuestas: a. Adenocarcinoma endometrioide b. Adenocarcinoma papilar seroso c. Adenocarcinoma de células claras d. Otro, especificar
Tiempo quirúrgico	Duración de la intervención quirúrgica	Tiempo en minutos desde el inicio de la cirugía hasta el cierre de la piel	Al finalizar la intervención quirúrgica	Variable continua en minutos

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Pérdida sanguínea transoperatoria	Cantidad de sangre que se pierde durante el procedimiento	Sangrado transoperatorio	Al finalizar la intervención quirúrgica	Variable continua en mililitros
Estadía hospitalaria posoperatoria	Tiempo transcurrido entre la cirugía y el alta hospitalaria	Hospitalización en días	Al egreso hospitalario	Variable continua en días
Complicaciones intraoperatorias	Complicaciones durante el procedimiento quirúrgico	Morbilidad	Al finalizar la intervención quirúrgica	Variable categórica cuya respuesta es una de las siguientes: a. Hemorragia por traumatismo de la vena ilíaca externa b. Hemorragia por traumatismo de la vena hipogástrica c. Hemorragia por desgarro de la vena obturatriz. d. Hemorragia por desgarro de la vena ilíaca común. e. Hemorragia por desgarro de la vena cava. f. Hemorragia por otra causa (especificar)

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Complicaciones posoperatorias	Complicaciones durante el posoperatorio	Morbilidad	Al egreso hospitalario	Variable categórica cuya respuesta es una de las siguientes: a. Sangrado (especificar causa si es posible) b. Fístula vesicovaginal. c. Fístula ureteral. d. Sepsis de herida (especificar). e. Flebitis. f. Neumonía. g. Fenómenos tromboembólicos.
Variedad histológica	Tipo de tumor	Pronóstico	En el primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. Adenocarcinoma endometriode. b. Adenocarcinoma papilar seroso. c. Adenocarcinoma de células claras. d. Otro.
Grado de diferenciación del tumor	Determina el grado nuclear	Pronóstico	En el primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. Bien diferenciado. b. Moderadamente diferenciado. c. Pobremente diferenciado. d. Indiferenciado.
Infiltración miometrial	Profundidad de infiltración del tumor en el miometrio	Pronóstico	En el primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. Infiltración miometrial < 50 %. b. Infiltración miometrial ≥ 50 %. c. Infiltración miometrial hasta la serosa.

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Permeación vascular y linfática	Presencia de células malignas en vasos venosos y linfáticos	Pronóstico	En el primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. Permeación vascular. b. Permeación linfática. c. Ambas.
Ganglios pélvicos extirpados	Número de ganglios pélvicos extirpados	Radicalidad	En el primer control	Variable categórica que admite la suma de los ganglios pélvicos izquierdos y derechos
Ganglios paraaórticos extirpados	Número de ganglios paraaórticos y paracavos extirpados	Radicalidad	En el primer control	Variable categórica que admite la suma de los ganglios paraaórticos extirpados
Metástasis a ganglios pélvicos	Presencia de células malignas en ganglios de la pelvis	Pronóstico	Primer control	Variable binaria que solo admite una respuesta: a. Si (Especificar el número de ganglios) b. No
Metástasis a ganglios paraaórticos	Presencia de células malignas en ganglios paraaórticos	Pronóstico	Primer control	Variable binaria que solo admite una respuesta: a. Si (Especificar el número de ganglios) b. No

Variable	Definición	Respuesta que evalúa	Momento de la evaluación	Respuestas que admite
Localización de las metástasis paraaórticas	Localización de las metástasis teniendo como referencia la arteria mesentérica inferior	Pronóstico	Primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. Por debajo de la arteria mesentérica inferior b. Por encima de la arteria mesentérica inferior
Estadio anatomopatológico	Etapa de la enfermedad según la clasificación de la FIGO	Pronóstico	Primer control	Variable categórica que admite las respuestas: a. IA b. IB c. II d. IIIA e. IIIB f. IIIC1 g. IIIC2 h. IVA i. IVB
Tratamiento adyuvante	Tratamiento que se aplica según el estadio de la enfermedad	Respuesta antitumoral	En cada control	Variable categórica que admite las respuestas: a. No b. Braquiterapia c. Radioterapia + Braquiterapia d. Quimioterapia

Anexo 3. Planilla de recolección del dato primario

Datos de Identificación General

1. Hospital: |_|_|_|_|_|_|_|_| 2. N° HC: |_|_|_|_|_|_|_|_|

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|_|

4. Edad: |_|_|_| años

Evaluación preoperatoria

5. Fecha de diagnóstico: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Día Mes Año

6. Diagnóstico preoperatorio:

Adenocarcinoma endometriode

Adenocarcinoma papilar seroso

Adenocarcinoma de células claras

Otro, especifique _____

7. Peso: |_|_|_| kg

8. Talla: |_|_| m

9. IMC: |_|_|

Evaluación intraoperatoria

10. Fecha de cirugía: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Día Mes Año

11. Técnica quirúrgica:

Histerectomía radical + salpingooforectomía bilateral ₁
+ Linfadenectomía pélvica laparoscópica

Histerectomía total+salpingooforectomía bilateral + ₂
Linfadenectomía pélvica y paraaórtica laparoscópica

Histerectomía total+salpingo-ooforectomía bilateral + ₃
Linfadenectomía pélvica y paraaórtica laparoscópica +
Omentectomía

12. Tiempo quirúrgico: |_|_|_| minutos

13. Sangrado operatorio: |_|_|_| mililitros

14. Conversión: No ₁ Si ₂ Causa: _____

15. Factibilidad técnica: Factible ₁ No factible ₂

- No factible por contraindicación para la cirugía
- No finalizada por vía laparoscópica
- Finalizada pero no se logra la linfadenectomía pélvica laparoscópica
- Finalizada pero no se logra la linfadenectomía paraaórtica

16. Complicaciones intraoperatorias: Si ₁ No ₂

- Hemorragia por trauma vena iliaca externa
- Hemorragia por trauma vena hipogástrica
- Hemorragia por desgarro de la vena obturatriz
- Hemorragia por desgarro de la vena iliaca común
- Hemorragia por desgarro de la vena cava
- Hemorragia de otra causa. Especificar _____

17. Estadía postoperatoria: |__|__| días

Evaluación postoperatoria

18. Complicaciones posoperatorias: Si ₁ No ₂

- Sangrado, especificar causa _____
- Fístula vesicovaginal
- Fístula ureteral
- Sepsis de la herida, especificar _____
- Flebitis
- Neumonía
- Fenómenos tromboembólicos
- Trastornos del drenaje linfático, especificar _____

19. Variedad histológica:

- Adenocarcinoma endometriode
- Adenocarcinoma papilar seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Otro, especifique _____

20. Grado de diferenciación del tumor:

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado
- Indiferenciado

21. Infiltración miometrial:

- < 50 % ≥ 50 % Hasta la serosa

22. Permeación vascular y linfática:

Permeación vascular Permeación linfática Permeación vascular y linfática

23. Ganglios pélvicos extirpados:

Número de Ganglios derechos extirpados |__|__| Positivos |__|__|

Número de Ganglios izquierdos extirpados |__|__| Positivos |__|__|

24. Ganglios lumboaórticos extirpados:

Número de Ganglios extirpados |__|__| Positivos |__|__|

25. Localización de las metástasis paraaórticas:

No presenta

Por debajo de la arteria mesentérica inferior |__|__|

Por encima de la arteria mesentérica inferior |__|__|

26. Estadio posoperatorio (pTNM): T ___ N ___ M ___

<i>Estadio IA</i>	<input type="checkbox"/> ₁
<i>Estadio IB</i>	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Estadio II</i>	<input type="checkbox"/> ₃
<i>Estadio III- A</i>	<input type="checkbox"/> ₄
<i>Estadio III- B</i>	<input type="checkbox"/> ₅
<i>Estadio III-C1</i>	<input type="checkbox"/> ₆
<i>Estadio III-C2</i>	<input type="checkbox"/> ₇
<i>Estadio IV A</i>	<input type="checkbox"/> ₈
<i>Estadio IV B</i>	<input type="checkbox"/> ₉

27. Tratamiento adyuvante:

No

Braquiterapia

Radioterapia + Braquiterapia

Quimioterapia

28. Reintervención: No 1 Si 2 Fecha: |__|__|/|__|__|/|__|__|

Día Mes Año

Causa: _____

29. Persistencia/Recaída: No 1 Si 2. Fecha: |__|__|/|__|__|/|__|__|

Día Mes Año

Especifique _____

30. Muerte: No 1 Si 2. Fecha de def: |_|_|/ |_|_|/ |_|_|
Día Mes Año

Especifique causa _____

Firma del investigador responsable: _____

Fechado por el Investigador Responsable: |_|_| / |_|_| / |_|_|

Día Mes Año

Producción científica del autor

Publicaciones del autor relacionados con el tema

- Díaz Ortega I. Linfadenectomía laparoscópica en cáncer ginecológico. Revista Avances Médicos. 2005(42):12-5.
- Díaz Ortega I, Martínez Martínez-Pinillo ÁF, Morera Pérez M, Barreras González JE, Montero León JF, Amigó de Quesada M. Estadiamiento videolaparoscópico en el adenocarcinoma de endometrio. Rev Cubana Obst Ginecol [Internet]. 2014 [citado 2018 Mayo 16]; 40(1):58-67. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000100007.
- Díaz Ortega I, Martínez Martínez-Pinillo ÁF, Castillo Y, Barreras González JE, Pereira Fraga J, Masa Bravo N. Histerectomía radical videolaparoscópica. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [Consultado 16 ago 2018]; 41(2):150-9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2015000200007&nrm=iso.
- Díaz Ortega I, Castillo Sánchez Y, Barreras González JE, Pereira Fraga J, López Milhet AB, Roque González R. Seguridad y factibilidad de la estadificación laparoscópica en el cáncer de endometrio. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2021;47(1) Available from: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/788>.
- Díaz Ortega I, Castillo Sánchez Y, Barreras González JE, Pereira Fraga J, López Milhet AB, Roque González R. Cáncer de endometrio. Estadificación laparoscópica en pacientes obesas. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2021;47(1) Available from: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/867/702>.

Otras publicaciones del autor

1. Iruretagoyena Batista D, Díaz Ortega I, Arrebola Suárez JA. Manejo terapéutico de la recaída / persistencia del cáncer escamoso de cérvix. Rev Ecu Oncol (ZOLCA) [Internet]. 1997 [citado 2018 Mayo 16];7(4):231-316. Disponible en: http://solcacompras.solca.med.ec/REVISTA/veredicion_detalle.php?id=507&edicion=47
2. de Jesús Bosque Diego O, Arrebola Suárez JA, Iruretagoyena Batista D, Aguilar Vela de Oro O, Silveira Pablos JM, Díaz Ortega I, et al. Histerectomía Radical en cáncer cervicouterino en estadios IA2- IB. Rev Cubana Oncol [Internet]. 1999 [citado 2018 Mayo 16];15(1):19-25. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=8682>
3. Causas de muerte por cáncer de cérvix uterino en pacientes que se realiza necropsia en el INOR. Rev Ecu Oncol.1999;9(4).
4. Silveira Pablos JM, de Jesús Bosque Diego O, Aguilar Vela de Oro O, Lichenat Lambert A, Díaz Ortega I, Plá Bernal L. Estrategia Terapéutica del cáncer de vulva en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Oncol [Internet]. 2001 [citado 2018 Mayo 16];17(2):138-44. Disponible en: <https://silo.tips/download/estrategia-terapeutica-del-cancer-de-vulva-en-el-instituto-nacional-de-oncologia>
6. Amigo de Quesada M, Diaz Ortega I, Martinez Pinillo A, Joan Figueroa A, Franco Odio S, Jimenez Galaineira J, et al. Adenocarcinoma de endocervix. Estudio clínicopatológico de 211 casos del INOR. 2004 Mar 1-31 [citado 2018 Mayo 16]. En: Instituto de Oncología y Radiobiología INOR. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica

[Internet]. La Habana, Cuba: Uninet; [Aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.conganat.org/6congreso/index-236.htm>

7. Montero León JF, de Jesús Bosques Diego O, Delgado Almanza R, Díaz Ortega I. Tratamiento y seguimiento de las lesiones premalignas del cuello uterino. Rev Cubana Cir [Internet]. 2008 Dic [citado 2021 Mayo 25];47(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932008000300006&lng=es.

8. Rodríguez Reigosa JE, Guerrero García LP, Esperón Noa RP, Linchenat Lambert A, Silveira Pablos JM, Díaz Ortega I. et al. Cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba: 2001 a 2005. Rev Cubana Cir [Internet]. 2009 Mar [citado 2021 Mayo 25];48(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932009000100008&lng=es.

9. Martínez Martínez Pinillo A, Díaz Ortega I, Carr Pérez A, Varona Sánchez JA, Borrego López JA, de la Torre AI. Análisis de los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer cérvico uterino en mujeres menores de 30 años. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2010 Mar [citado 2021 Mayo 25];36(1):52-65. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000100008&lng=es.

10. Nápoles Morales M, Díaz Ortega I, Silveira Pablos M, Aguilar Fabré K, Montero León JF, Santana Gómez JL, et al. Síndrome de Rokitansky y Fibroma Pélvico. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2010 Mar [citado 2021 Mayo 25]; 36(1):124-8. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000100014&lng=es.

11. Barreras González JE, Díaz Ortega I, López Milhet AB, Pereira Fraga JG, Castillo

Sánchez Y, Sánchez Hernández EC. Histerectomía laparoscópica en 1 599 pacientes. Rev Cubana Cir [Internet]. 2015 [cited 2016 Dic 20];54(3). Available from:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000300004&nrm=iso

14. Cruz Hernández ML, Barreras González JE, Morera Pérez M, Gallinat Martín Y. Sacrocolpoptexia laparoscópica como modalidad de tratamiento en las pacientes con prolapso de cúpula vaginal. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2017 [Consultado 11 jul 2019];43(4):43-52. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000400004&nrm=iso.

15. Laparoscopic sacrocolpoptexy as vaginal vault prolapse. Treatment. Long-Term outcomes. J Gynecol Open Acces [Internet]. 2017 [Consultado 11 jul 2019];2(S1):000S1-4. Available from: <https://medwinpublishers.com/OAJG/OAJG16000S1-004.pdf>.

16. García Baños LG, Barreras González JE, Días Ortega I, Castillo Sánchez Y, Pereira Fraga JG, López Milhet AB. Manipulador uterino "KD" como nuevo dispositivo para la histerectomía totalmente laparoscópica. Rev Cub Cir [Internet]. 2018 [cited 2018 May 23];57(2):[Aprox. 11 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

17. Barrera González JE, Díaz Ortega I, Castillo Sánchez Y, Pereira Fraga JG, López Mileth AB. Laparoscopic Hysterectomy for 2780 Patients: In Havana's National Center for Minimally Invasive Surgery. J Gynecol Surg [Internet]. 2020 [Consulted 2020 abr 1]; 36(2):65-9. Available from: <https://doi.org/10.1089/gyn.2019.0069>.

Presentaciones en eventos relacionadas con el tema

- Primera jornada de Oncología y Radiobiología. San Juan de los Morros. Estado de Guárico. Venezuela. 1998. Resultados de la histerectomía ampliada en el tratamiento primario del cáncer de cérvix en etapa IA1-IB1
- XIII Congresos Integrados latinoamericanos de Cancerología. La Habana. Cuba. 1999. 1. Cirugía de rescate en el cáncer ginecológico. Simposio. 2. Causas de muerte por cáncer de cérvix en el INOR. Poster. 3. Resecciones ampliadas en el caáncer ginecológico localmente avanzado. Poster
- 9^{no} Congreso Cubano de Oncología. La Habana. Cuba. 2003. 1. Tratamiento quirúrgico postradioterapia en el adenocarcinoma de endocervix. Poster. Cirugía de Mínimo Acceso en el cáncer ginecológico. Mesa Redonda
- XII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. La Habana. Cuba. 2004. Manejo videolaparoscópico de las masas anexiales. Mesa Redonda
- Endoscopia 2005. La Habana. Cuba. 2005. Linfadenectomía pélvica y paraaórtica extraperitoneal. Mesa Redonda
- XV Congreso de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. La Habana. Cuba. 2013. 1. Laparoscopia en oncología ginecológica. Conferencia. 2. Histerectomía Radical Videolaparoscópica. Simposio

- Congreso Nacional de Oncología. La Habana. 2014. 1. Laparoscopia en oncología ginecológica. Conferencia. 2. Histerectomía Radical Videolaparoscópica. Simposio. 3. Estadificación laparoscópica del cáncer de endometrio. Conferencia

- XVII Congreso de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. La Habana. Cuba. 2019. 1. Actualidad en endoscopia y cirugía mínimamente invasiva. Simposio. 2. Histerectomía laparoscópica. Mesa Redonda