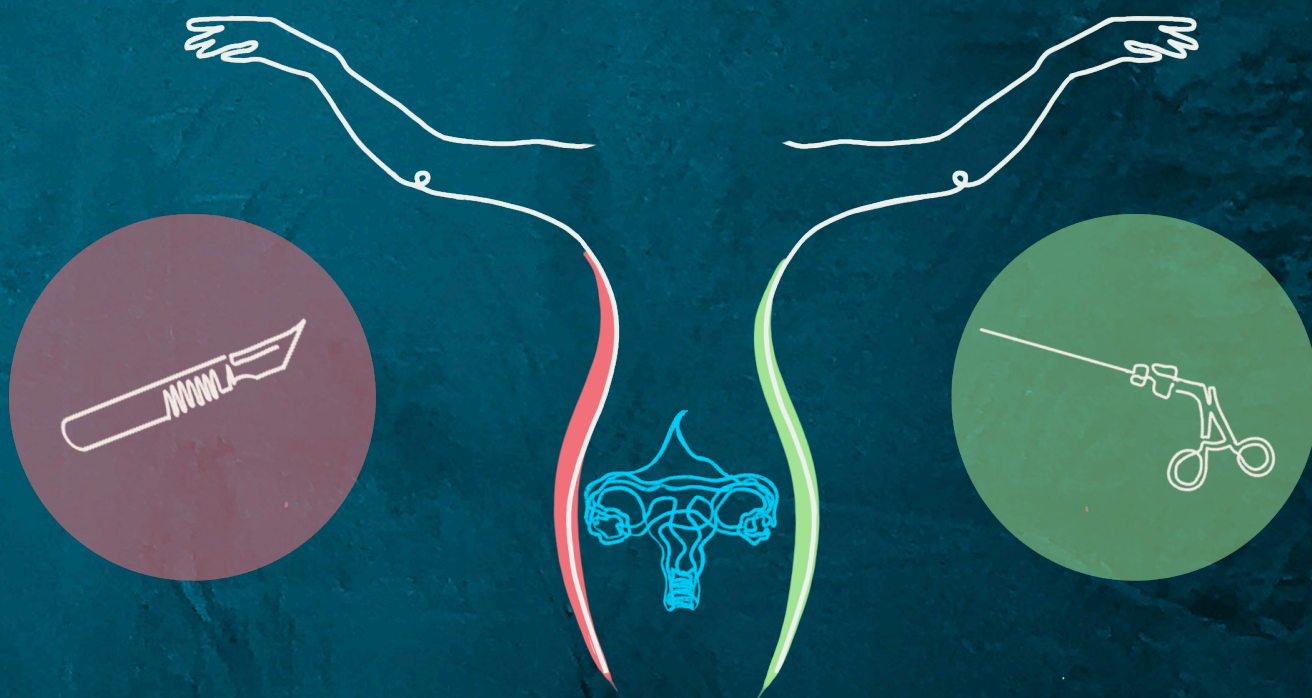


Tesis Doctoral

Cirugía mínimamente invasiva  
comparada con la  
**histerectomía abierta**  
en cáncer de endometrio  
de alto riesgo

BLANCA SEGARRA VIDAL



Dirigida por:  
Dr. Antonio Lluca Abella  
Dr. Pedro Tomás Ramírez

Febrero, 2023





Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud - UJI  
Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

# Cirugía mínimamente invasiva comparada con la histerectomía abierta en cáncer de endometrio de alto riesgo

Memoria presentada por **Blanca Segarra Vidal** para optar  
al grado de doctor/a por la Universitat Jaume I

Firmado por  
**BLANCA SEGARRA  
VIDAL -**

Blanca Segarra Vidal

HMCC?LRML@z Djk\_bmbgg\_ik cl rc  
JJSCA?z nmpHMCC?LRML@z  
?@JJ? JJSCA?z@JJ?  
Dcaf\_80.01..1..5  
/78180)./Ü.Ü

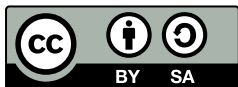
Dr. Antonio Lluca Abella



Dr. Pedro Tomas Ramirez

Castelló de la Plana, febrero de 2023





Licencia CC Reconocimiento - Compartir igual (BY-SA).

Blanca Segarra Vidal agradece a la Fundación Alfonso Martín Escudero su apoyo por la estancia internacinoal para llevar a cabo el programa de formación de investigación en el MD Anderson Cancer Center.





# AGRADECIMIENTOS

Agradezco el tiempo invertido en esta tesis y en mi carrera profesional a mi familia:

A mi padre por transmitirme la pasión por la medicina genuina dirigida a la ayuda de las pacientes y advertirme que no se trata de una profesión sino de un estilo de vida.

A mi madre por TODO; por darme su humanidad, su paciencia y su positividad que solo con mis pacientes he podido desarrollar.

A mis hermanos por creer siempre en mí:

A mi hermana por ser mi faro, por hacerme siempre saber que estando cerca de ella todo va a ir bien y regalarme la calma de su presencia.

A mi hermano por inspirarme y hacer sacar lo mejor de mí; haciéndome creer que era yo la que le inspiraba a él.

A mi marido por darme alas para volar, motivos para volver y raíces para quedarme, INCONDICIONALMENTE.

Agradezco el tiempo robado a mi nineteam por saber recuperarlo y querernos tanto que hacemos que la distancia tiemble de miedo.

Agradezco el tiempo dedicado de mi padre gineconcológico, el Dr. Lluca que me presentó la ginecología oncológica como un reto y me cogió a ella hasta disfrutarla cada día.

Agradezco el tiempo compartido con mi mentor el Dr. Pedro Tomas Ramírez quien me ha hecho creer en que el éxito profesional nunca esta enfrentado con la compasión, y quien confió en mí e hizo que yo también lo hiciera.

Agradezco el tiempo invertido del Dr. Domingo el cual me ha dado lecciones de vida durante sus lecciones quirúrgicas.





# ÍNDICE

ABSTRACT / RESUMEN	19
1 TEORÍA BÁSICA	25
1.1.Epidemiología descriptiva	29
Desigualdad	32
Comunidad Valenciana	33
1.2.Epidemiología analítica	36
Factores generales de riesgo	36
Obesidad y Diabetes	36
Paridad	39
Otros factores de riesgo y de protección	40
Diferencias en los factores de riesgo entre los tumores tipo 1 y tipo 2	40
1.3.Clasificación	42
Clasificación clínico-patológica de Bokhman	42
Nueva clasificación	44
1.4.Factores pronósticos	53
Subtipos histológicos	53
Estadificación del tumor	54
Invasión del miometrio	56
Grado FIGO	56
ILV	57
Afectación del cuello uterino	58
Afectación de la serosa uterina	58
Afectación anexial	58
Afectación parametrial	59
Afectación vaginal	59
Afectación de los ganglios linfáticos	59

1.5.Subtipos histológicos .....	60
Carcinoma mixto .....	60
Carcinoma indiferenciado/desdiferenciado .....	61
Vías de propagación .....	61
1.6.Diagnóstico y elaboración .....	62
Radiología .....	63
1.7.Tratamiento Quirúrgico y Estadificación .....	64
Estado inicial .....	65
Técnica GC .....	66
Afectación cervical presunta o macroscópica .....	68
Enfermedad en estado avanzado .....	68
Tratamiento adyuvante .....	68
Enfermedad avanzada .....	69
Tratamiento hormonal.....	71
<b>2 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</b>	<b>75</b>
<b>3 HIPÓTESIS</b>	<b>79</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>83</b>
Objetivo primario .....	85
Objetivo secundario .....	85
<b>5 MÉTODOS</b>	<b>87</b>
5.1.Diseño del estudio .....	89
5.2.Criterios de inclusión y exclusión .....	89
5.3.Recopilación de datos .....	90
5.4.Resultados .....	91
5.5.Análisis estadístico .....	92

<b>6 RESULTADOS</b>	<b>93</b>
6.1. Selección y características de las pacientes . . . . .	95
6.2. Antes del Propensity Score Matching . . . . .	98
6.3. Después del Propensity Score Matching . . . . .	100
6.4. Resultados oncológicos . . . . .	102
Supervivencia libre de enfermedad . . . . .	102
Supervivencia general . . . . .	102
Resultados del manipulador uterino . . . . .	102
Tasa de recurrencia . . . . .	104
Sitios y patrones de recurrencia . . . . .	104
<b>7 DISCUSIÓN</b>	<b>107</b>
Índice del ganglio centinela . . . . .	113
Fortalezas y debilidades . . . . .	114
Implicaciones clínicas . . . . .	115
Implicaciones de la investigación . . . . .	116
<b>8 CONCLUSIONS / CONCLUSIONES</b>	<b>117</b>
<b>9 REFERENCIAS</b>	<b>123</b>
<b>10 ANEXOS</b>	<b>137</b>
Figuras suplementarias . . . . .	139



# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN estimaciones de incidencia y mortalidad de 36 cánceres en 185 países .....	29
Figura 2.	Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN incidencia (mundial) estandarizada por edad y tasas de mortalidad (por 100.000 habitantes), cuerpo uterino.....	30
Figura 3.	Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad (por habitantes), cuerpo uterino, todas las edades.....	30
Figura 4.	Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad (por habitantes), cuerpo uterino, todas las edades .....	31
Figura 5.	Estadísticas mundiales sobre el cáncer 2020: Prevalencia de cáncer de endometrio a 5 años de GLOBOCAN.....	32
Figura 6.	Tasa estandarizada por edad (TEA) por 100.000 habitantes con un intervalo de confianza del 95%. Estándar European Population (septiembre 2013). AL, Alicante; CS, Castellón; CV, Comunitat, Valenciana; VL, Valencia. Fuente: Sistema de información sobre el cáncer de la Comunidad Valenciana .....	33
Figura 7.	Tasa por 100.000 habitantes. CV, Comunitat Valenciana. Fuente: Sistema de información sobre el cáncer de la Comunidad Valenciana .....	33
Figura 8.	Incidencia acumulada de cáncer de endometrio por sexo y edad en la Comunitat Valenciana (2000-2013) .....	34
Figura 9.	La evolución de la mortalidad de las pacientes con cáncer de endometrio en la Comunitat Valenciana (2000-2013).....	34
Figura 10.	Incidencia de cáncer de endometrio en diferentes territorios españoles .....	35
Figura 11.	Mortalidad por cáncer de endometrio en diferentes territorios españoles .....	35
Figura 12.	Masa corporal media en adultos, 1975-2016. Adaptado de NCD Risk Factors Collaboration (ourworldindata.com) .....	37
Figura 13.	Índice de masa corporal medio en mujeres, 1975-2016. Adaptado de NCD Risk Factors Collaboration (ourworldindata.com).....	37
Figura 14.	Fracción de todos los casos de cáncer de endometrio entre las mujeres (en todo el mundo) en 2012 que podría haberse evitado si el índice de masa corporal medio a nivel de la población se hubiera mantenido constante desde 1982, por país.....	38
Figura 15.	Fracción de todos los casos de cáncer de cuerpo uterino entre las mujeres (en todo el mundo) en 2012 atribuible al exceso de índice de masa corporal.....	38
Figura 16.	Distribución de los grupos moleculares del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) según el histotipo del carcinoma de endometrio. ....	47

Figura 17. Diagrama que muestra la relación entre el cáncer de endometrio tipo 1 y 2, la clasificación histomorfológica y la clasificación molecular.....	48
Figura 18. La compleja interacción entre los tipos de cáncer de endometrio, incluyendo imágenes de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina. Alteraciones en el fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-AKT son comunes en todos los tumores endometrioides e incluso se pueden detectar en algunos casos no endometrioides. La metilación del gen CTNNB1 se detecta casi exclusivamente en carcinomas endometrioides. Las mutaciones de TP53 están especialmente enriquecidas en los carcinomas no endometrioides y en un subconjunto de tumores endometrioides de grado 3. Adaptado de Lu y Broaddus (2020).....	49
Figura 19. Modelo pragmático favorecido para la clasificación molecular del cáncer de: ProMisE (ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) del grupo de Vancouver. ....	50
Figura 20. Diagrama de flujo de selección de pacientes. MDACC, Centro Oncológico MD Anderson .....	96
Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad (A), la supervivencia global (B) y la incidencia acumulada de recidiva (C). IC, intervalo de confianza; HR, Hazard ratio; CMI, cirugía mínimamente invasiva 3 .....	105
Figura suplementaria S1. Evaluación del equilibrio del modelo. CMI, cirugía mínimamente invasiva .....	139
Figura suplementaria S2. Sesgo porcentual influenciado por las covariables. FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia .....	140
Figura suplementaria S3. Incidencia acumulada de recurrencia con y sin el manipulador. IC: intervalo de confianza; HR: razón de riesgo; CMI, cirugía mínimamente invasiva.....	140

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Factores de riesgo y protectores del cáncer de endometrio .....	40
Tabla 2.	Distribución de subtipos histológicos de cáncer de endometrio.....	43
Tabla 3.	Grupos de riesgo pronóstico de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología y Sociedad Europea de Patología (ESGO-ESTRO-ESP) .....	52
Tabla 4.	ESTADIFICACIÓN TNM Y FIGO .....	55
Tabla 5.	Recomendaciones para el tratamiento adyuvante según las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica, la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología y la Sociedad Europea de Patología (ESGO-ESTRO- ESP) (adaptadas de Concin et al. 2021) .....	72
Tabla 6.	Características demográficas iniciales de la cohorte no macheada.....	97
Tabla 7.	Características clínicas de la cohorte no emparejada .....	99
Tabla 8.	Características de las pacientes de la cohorte emparejada .....	101
Tabla 9.	Resultados de cirugía mínimamente invasiva (CMI) y cirugía abierta.....	103
Tabla 10.	Comparación de 3 estudios prospectivos de mapeo de GC en cáncer de endometrio .....	113
Tabla suplementaria S1.		
	Resumen de los tipos histológicos de cáncer endometrial .....	141
Tabla suplementaria S2.		
	Comparación de la distribución del año de la cirugía entre cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva (CMI) en la cohorte previa al emparejamiento ....	148
	Comparación de la distribución del año de la cirugía entre cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva (CMI) en la cohorte posterior al emparejamiento .	148
Tabla suplementaria S3.		
	Resultados de la cirugía mínimamente invasiva con y sin manipulador uterino ...	149



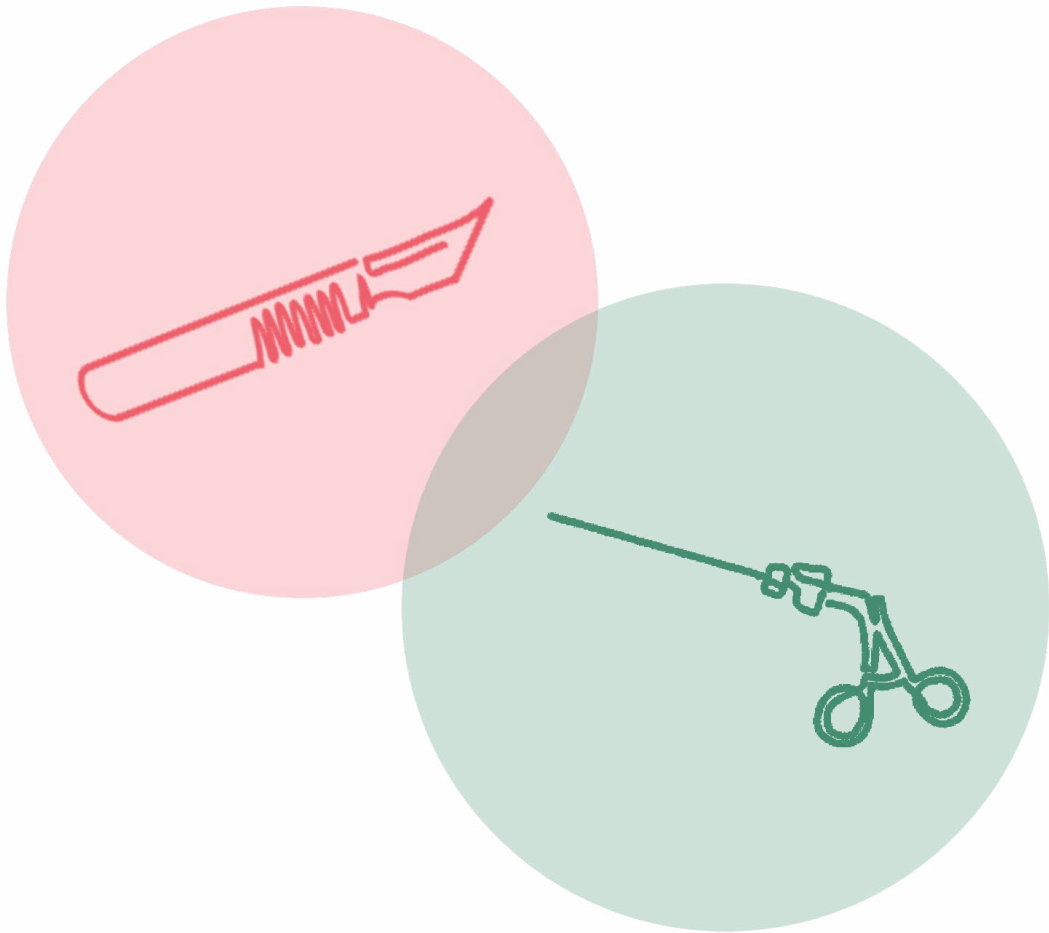


# ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico, proteína compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos.
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>BRCA</b>	Genes que producen proteínas que reparan daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN).
<b>CMI</b>	Cirugía mínimamente invasiva
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>ENGOT</b>	European Network for Gynaecological Oncological Trial groups
<b>ESGO</b>	Sociedad Europea de Oncología Médica
<b>ESP</b>	Sociedad Española de Patología
<b>ESTRO</b>	Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología
<b>Estudio LACE</b>	Total laparoscopic versus open surgery for stage I endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial
<b>Estudio LAP2</b>	Laparoscopy Compared with Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2
<b>Estudio SENTOR</b>	Sentinel lymph node biopsy versus lymphadenectomy for high-grade endometrial cancer staging (SENTOR trial): a prospective multicenter cohort study
<b>Estudio SHREC</b>	Pelvic Sentinel Lymph Node Detection in High-Risk Endometrial Cancer
<b>ETV</b>	Ecografía transvaginal
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos en sus siglas en inglés
<b>FIGO</b>	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
<b>G3</b>	Grado diferenciación 3
<b>GC</b>	Ganglio centinela

gen CTNNB1	Gen que codifica una proteína B-catenina 1 que forma parte de las uniones adherentes entre las cadherinas y el citoesqueleto de actina.
GOG	Gynecologic Oncology Group
HER2	Factor de crecimiento epidérmico humano 2
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICG	Verde de indocianina
IGF1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
ILV	Invasión del espacio linfovascular
IMC	Índice de masa corporal
IQR	Rango intercuartílico
MMRd	Mismatch repair deficiency en inglés, déficit de reparación de emparejamientos erróneos en castellano
MSI	Inestabilidad de microsatélites
MSI	Inestabilidad de microsatélites
NCCN	National Comprehensive Cancer Network o Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales
NCI	Instituto Nacional del Cáncer
NHGRI	Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
POLE	Gen codifica la enzima polimerasa epsilon
PORTEC	Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer
RE	Receptor de estrógeno
RM	Resonancia magnética
RP	Receptor de progesterona
TAPER trial	Tailored Adjuvant therapy in POLE-mutated and p53 wildtype early-stage Endometrial cancer
TC	Tomografía computarizada
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer
TEA	Tasa estandarizada por edad
Wt	Wild type

# ABSTRACT / RESUMEN





# ABSTRACT

## Objective

Oncologic outcomes between open versus minimally invasive surgery for endometrial cancer, specifically in patients with high-risk disease are limited, available. This study aimed to compare disease-free survival, overall survival, and recurrence rates between minimally invasive surgery versus open surgery in this specific population.

## Method

Patients with high-risk endometrial cancer who underwent a total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and staging between January 1999 and June 2016 at two referral cancer centers were analysed. High-risk endometrial cancers are considered uterine grade3 endometrioid, serous carcinoma, carcinosarcoma, and undifferentiated carcinoma or clear cell carcinoma with any level of myometrial invasion.

Patients were initially divided into two groups according to the surgical strategy. Propensity scores were then computed based on probable confounders, and both groups were subsequently matched in a 1:1 manner using the closest neighbour technique. A Cox hazard regression analysis was done to assess how surgical technique affected patient survival.

## Results

There were 626 eligible patients in all, 263 underwent minimally invasive surgery, and 363 underwent open surgery. The median body mass index was 30.5 kg/m<sup>2</sup> (IQR 25.5-35.8), and the median age was 67 (IQR 60-74). Both groups had 185 matched couples with similar demographic and clinical characteristics after matching. There were no differences in disease-free survival rates between open surgery (53.4% [95% CI 45.6-60.5%]) and laparoscopic surgery in the matched sample at five years (54.6% [95%CI 46.6-61.8]). Minimally invasive surgery was not associated with worse disease-free survival (HR 0.85, 95% CI 0.63 to 1.16; P=0.30), overall survival (HR 1.04, 95% CI 0.73 to 1.48, P=0.81), or recurrence rate (HR 0.99; CI 95% 0.69-1.44; P=0.99) compared to open surgery.

## Conclusion

When high-risk endometrial cancer patients underwent minimally invasive vs open surgery, there was no difference in the oncologic results.

# RESUMEN

## Objetivo

Las pautas actuales de las guías NCCN y ESGO-ESTRO-ESP indican que la cirugía mínimamente invasiva es la técnica de elección para el manejo del carcinoma endometrial de bajo y alto riesgo siempre que sea factible. Estas recomendaciones han llevado al uso generalizado de un abordaje mínimamente invasivo para el cáncer de endometrio de alto riesgo.

Sin embargo, hay una escasez de ensayos aleatorios, prospectivos y con un poder estadístico adecuado que evalúen los resultados de supervivencia en la población de alto riesgo (no endometriode y endometriode G3).

Los ensayos aleatorizados, como el LAP2 y el LACE, han mostrado resultados oncológicos comparables entre la cirugía abierta y la cirugía mínimamente invasiva para el cáncer de endometrio. Hay datos limitados disponibles específicamente en pacientes con enfermedad de alto riesgo. El objetivo de este estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y las tasas de recurrencia entre la cirugía mínimamente invasiva y la cirugía abierta en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo.

## Métodos

Este es un estudio multicéntrico, emparejado por puntaje de propensión (propensity score matching) de pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo que se sometieron a una histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral y estadificación entre enero de 1999 y junio de 2016 en dos centros oncológicos de referencia de Estado Unidos. El cáncer de endometrio de alto riesgo incluye la histología endometriode grado 3, carcinoma seroso, carcinoma de células claras y carcinoma indiferenciado o carcinosarcoma con cualquier grado de invasión miometrial. Las pacientes se clasificaron a priori en dos grupos según el abordaje quirúrgico, se calcularon las puntuaciones de propensión en función de los posibles factores de confusión y luego ambos grupos se emparejaron de forma 1:1 utilizando la técnica del vecino más cercano. Se utilizó el análisis de regresión de riesgos de Cox para evaluar el efecto de la técnica quirúrgica sobre la supervivencia.

## Resultados

Fueron elegibles un total de 626 pacientes, de los cuales 263 pacientes fueron sometidas a cirugía mínimamente invasiva y 363 a cirugía abierta. La mediana de edad fue de 67 años (IQR 60-74), y la mediana del índice de masa corporal fue de 30,5 kg/m<sup>2</sup> (IQR 25,5-35,8). Después del emparejamiento, ambos grupos tenían 185 pares emparejados con características demográficas y clínicas comparables. En la cohorte emparejada, no hubo diferencias en las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años entre cirugía abierta mínimamente invasiva en comparación con la histerectomía abierta en el cáncer de endometrio de alto riesgo (53,4% [IC 95% 45,6-60,5%]) y cirugía mínimamente invasiva (54,6% [IC 95% 46,6-61,8]; P=0,82). La cirugía mínimamente invasiva no se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad (HR 0,85, IC del 95 %, IC del 95%: 0,63 a 1,16; P = 0,30), supervivencia general (HR 1,04, IC del 95%: 0,73 a 1,48, P = 0,81) o tasa de recurrencia (HR 0,99; IC 95% 0,69-1,44; P=0,99) en comparación con la cirugía abierta.

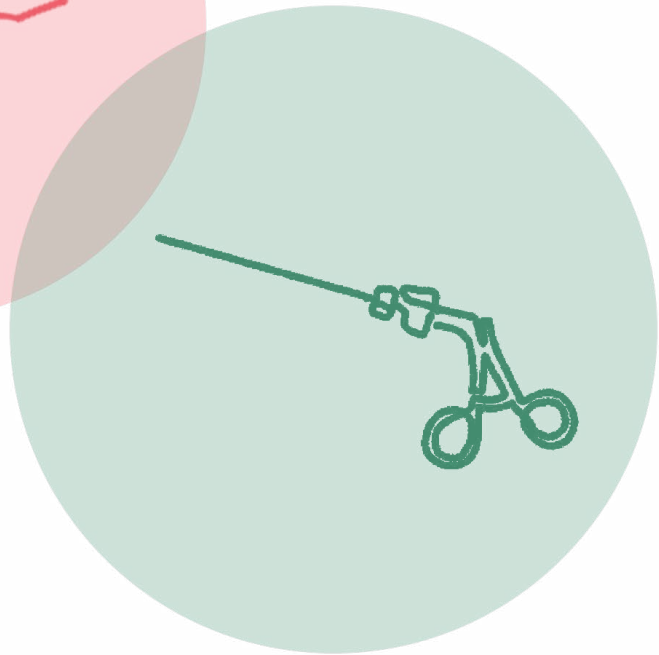
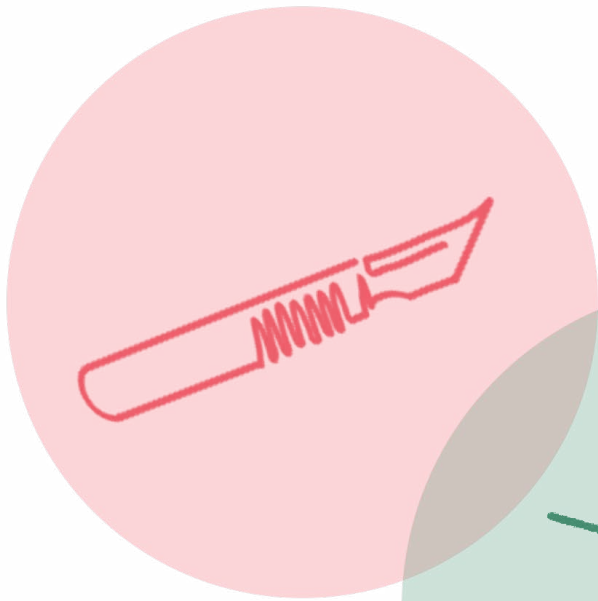
## Conclusión

No hubo diferencias en los resultados oncológicos cuando se comparó la cirugía mínimamente invasiva y abierta entre las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo.



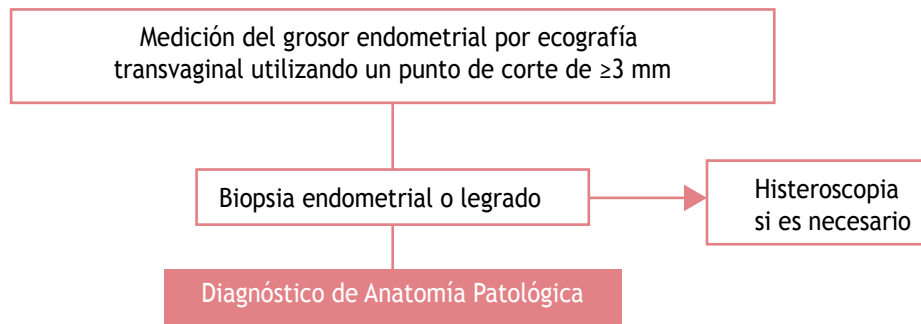
1

# TEORÍA BÁSICA



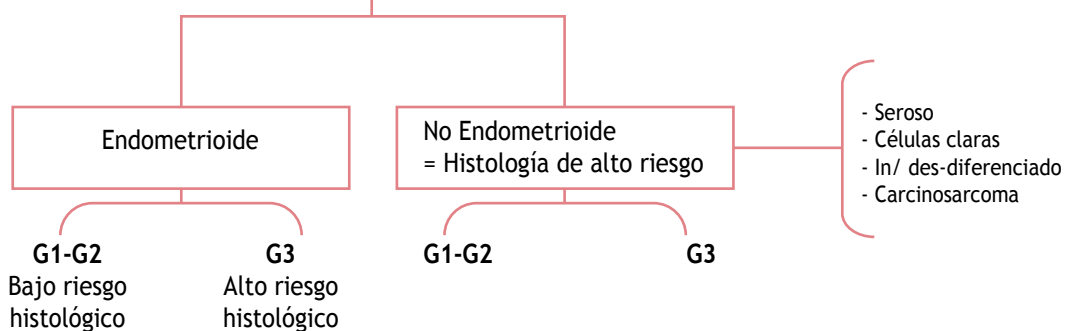
# RESUMEN VISUAL

## Diagnos



## Trabajo preoperatorio

Historia Familiar: valoración general y de comorbilidad, valoración geriátrica, si apropiado: exploración física incluyendo exploración pélvica

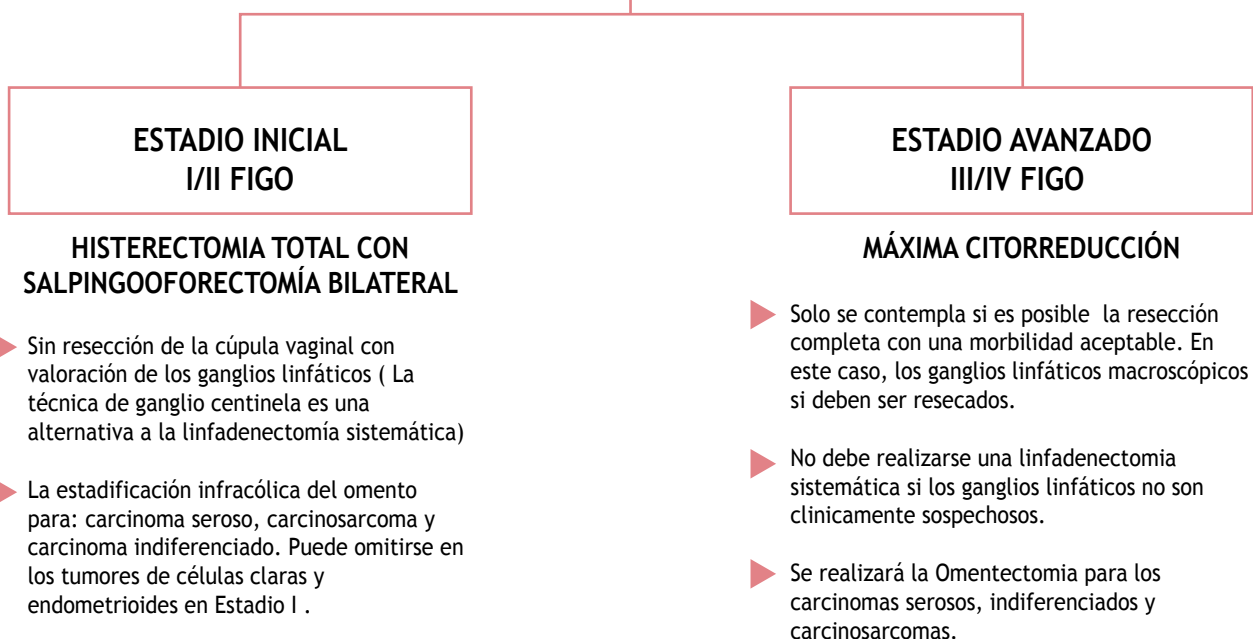


## Ecografía transvaginal por un ecografista experto o RM

+/-PET o TC TAP para valoración de ovarios, nódulos, peritoneo y otros sitios de metástasis

- Invasión profunda miometrial
- Afectación estroma cervical
- Metástasis de Ganglios linfáticos

## Manejo quirúrgico



- ▶ Sin resección de la cúpula vaginal con valoración de los ganglios linfáticos ( La técnica de ganglio centinela es una alternativa a la linfadenectomía sistemática)
- ▶ La estadificación infracólica del omento para: carcinoma seroso, carcinosarcoma y carcinoma indiferenciado. Puede omitirse en los tumores de células claras y endometrioides en Estadio I .

- ▶ Solo se contempla si es posible la resección completa con una morbilidad aceptable. En este caso, los ganglios linfáticos macroscópicos si deben ser resecaados.
- ▶ No debe realizarse una linfadenectomia sistemática si los ganglios linfáticos no son clinicamente sospechosos.
- ▶ Se realizará la Omentectomia para los carcinomas serosos, indiferenciados y carcinosarcomas.

# Informe de Anatomía Patológica definitivo y características moleculares

Manchado o Sangrado postmenopáusico

+/- TVUS: engrosamiento endometrial

**BIOPSIA ENDOMETRIAL + Biomarcadores moleculares (IHC)**  
+  
**Ecografía transvaginal por un ecografista experto / MRI +/- TAP TC**

**DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO PRONÓSTICOS SIN CLASIFICACIÓN MOLECULAR**

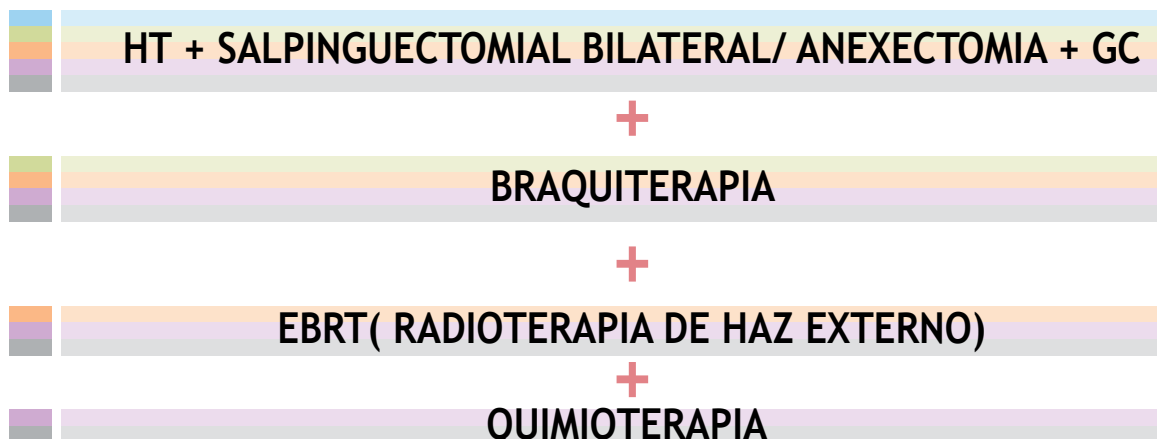
	ENDOMETROID				NON-ENDOMETROID
	LOW GRADE		HIGH GRADE		
	LVS1-	LVS1+	LVS1-	LVS1+	
STAGE IA	LOW	H-I	INTERM	H-I	MYO-: INTERM MYO+: HIGH
STAGE IB	INTERM	H-I	H-I		HIGH
STAGE II	H-I		H-I		HIGH
STAGE III-IVA	HIGH		HIGH		HIGH
STAGE III-IVA with residual disease	ADVANCED		ADVANCED		ADVANCED
STAGE IVB	ADVANCED		ADVANCED		ADVANCED

**DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO PRONÓSTICOS CON CLASIFICACIÓN MOLECULAR**

	ENDOMETROID						NON-ENDOMETROID MMRd/NSMP	
	POLEmut		MMRd/NSMP					p53abn
	LOW GRADE	HIGH GRADE	LOW GRADE LVS1-	HIGH GRADE LVS1+	LOW GRADE LVS1-	HIGH GRADE LVS1+	LOW GRADE	HIGH GRADE
STAGE IA	LOW		LOW	H-I	INTERM	H-I	MYO-: INTERM MYO+: HIGH	MYO-: INTERM MYO+: HIGH*
STAGE IB	LOW		INTERM	H-I	H-I		HIGH	HIGH*
STAGE II	LOW		H-I				HIGH	HIGH*
STAGE III-IVA	INSUFFICIENT DATA		HIGH				HIGH	HIGH*
STAGE III-IVA with residual disease	ADVANCED		ADVANCED				ADVANCED	ADVANCED
STAGE IVB	ADVANCED		ADVANCED				ADVANCED	ADVANCED

## Tratamiento:

- Bajo
- Intermedio
- A-I
- Alto
- Avanzado

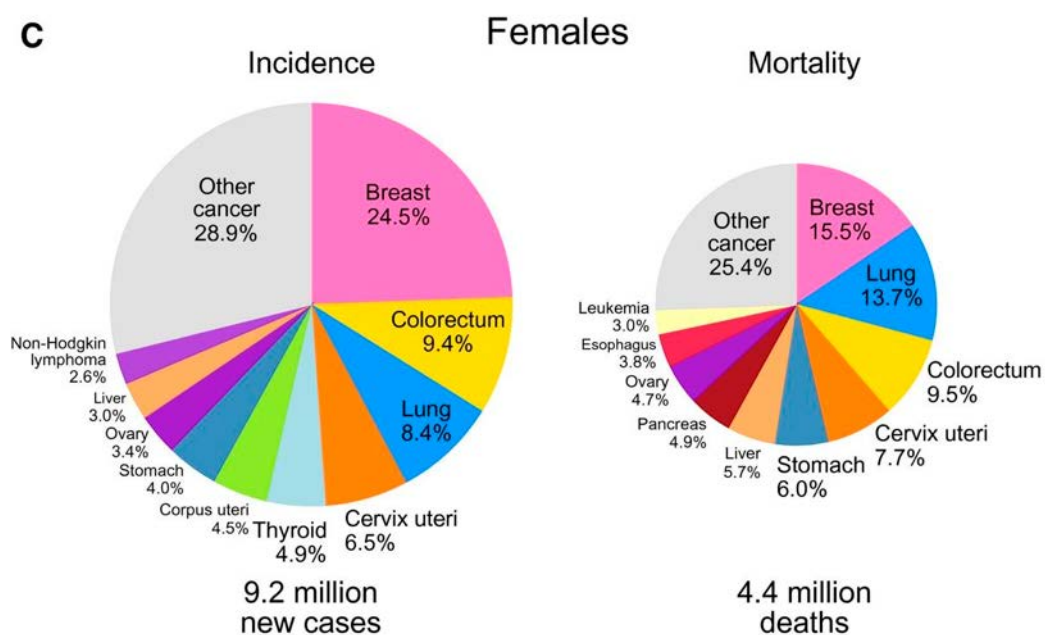




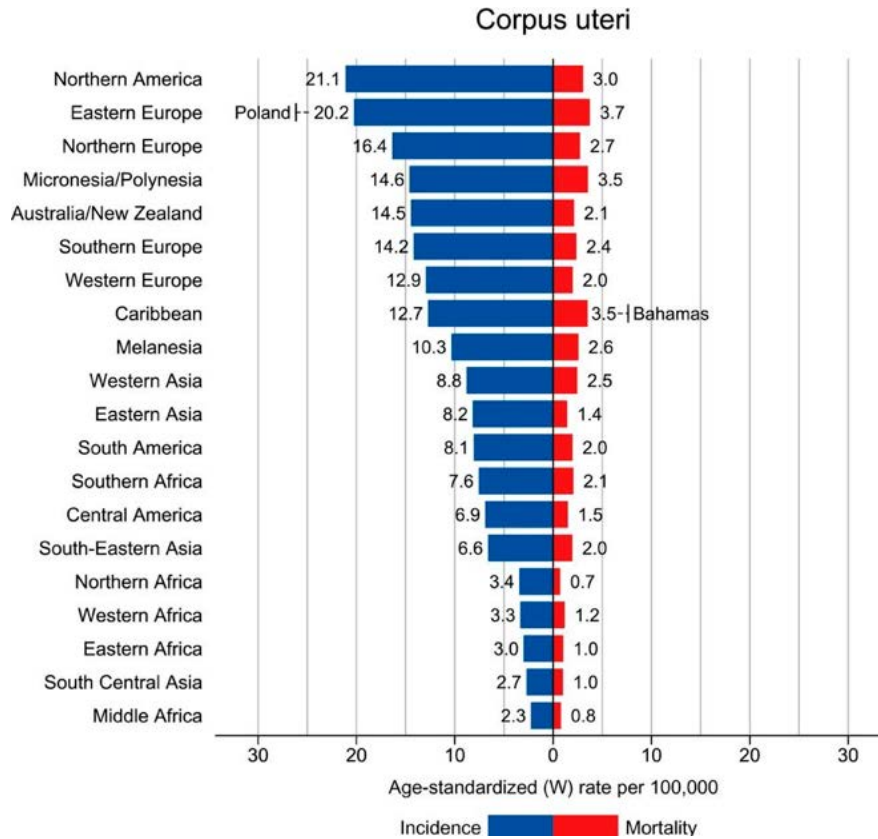
# 1. TEORÍA BÁSICA

## 1.1. Epidemiología descriptiva

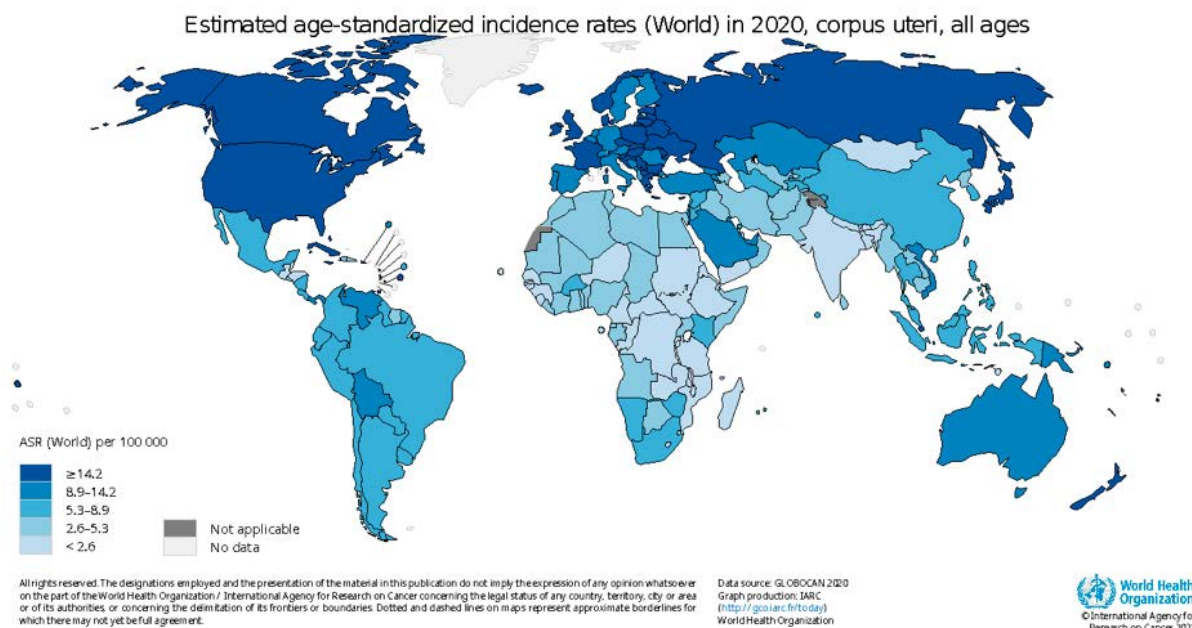
Según las estadísticas de cáncer de GLOBOCAN, el cáncer de endometrio es el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres (Figura 1), con 417.000 casos nuevos y 97.000 muertes en 2020. Las tasas de incidencia varían 10 veces más en todo el mundo, con las tasas más altas observadas en Norte América, Europa, Micronesia/Polinesia y Australia/Nueva Zelanda y las tasas de incidencia más bajas en la mayoría de las regiones africanas y el centro sur de Asia (Figura 2). Las tasas de incidencia han aumentado o se han estabilizado desde finales de 1990 en muchos países de todas las regiones, mientras que Sudáfrica y varios países de Asia muestran el aumento más rápido (Figura 3). Ha habido menos variación regional en las tasas de mortalidad, con las más altas en Europa del Este, Micronesia/Polinesia, el Caribe y América del Norte (Figura 4) [1].



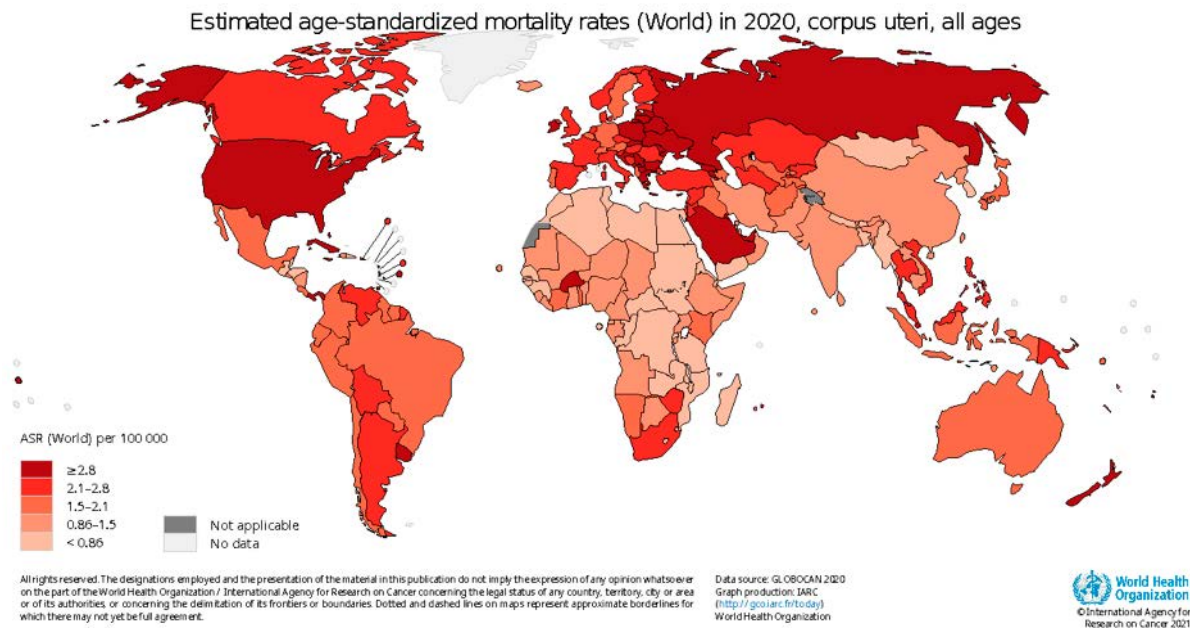
**Figura 1.** Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN estimaciones de incidencia y mortalidad de 36 cánceres en 185 países



**Figura 2.** Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN incidencia (mundial) estandarizada por edad y tasas de mortalidad (por 100.000 habitantes), cuerpo uterino



**Figura 3.** Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad (por habitantes), cuerpo uterino, todas las edades



**Figura 4.** Estadísticas Globales de Cáncer 2020: GLOBOCAN tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad (por habitantes), cuerpo uterino, todas las edades

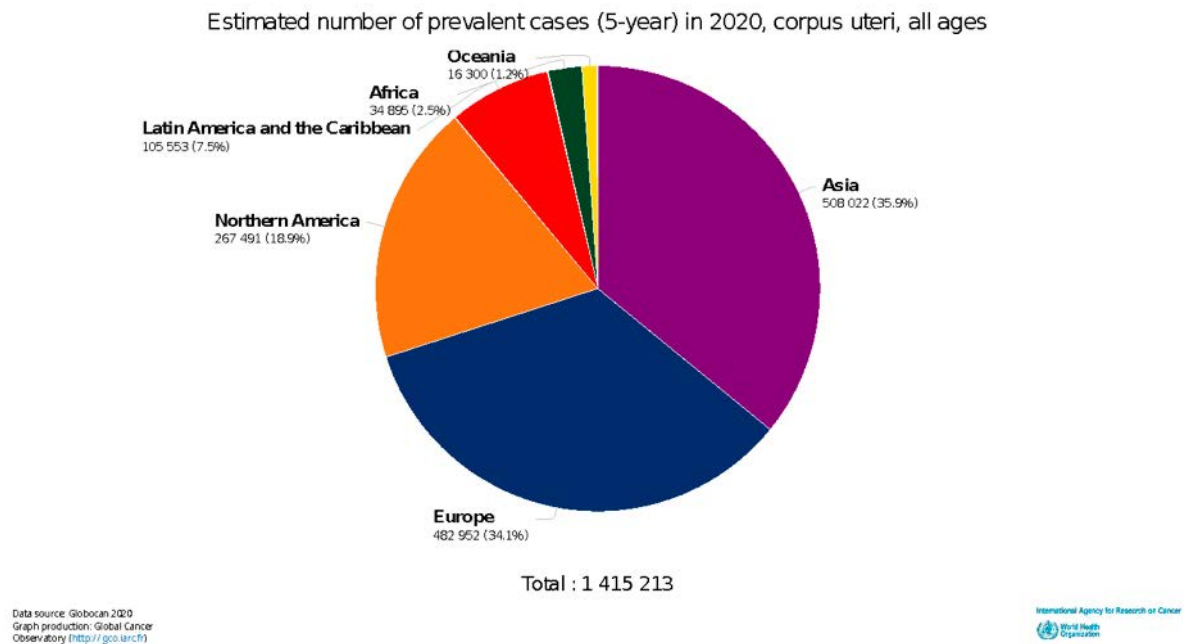
Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, la tasa de incidencia del cáncer de endometrio ha aumentado rápidamente con respecto a 2018 y se estima que aumentará más del 50% en todo el mundo para 2040 [2].

Además, el cáncer de endometrio fue la cuarta causa de muerte por cáncer ginecológico entre las mujeres de todo el mundo en 2018[3]

En este sentido, el cáncer de endometrio se ha convertido en un cáncer ginecológico cada vez más problemático.

En América del Norte y Europa, el carcinoma de endometrio es el sexto cáncer más frecuente en mujeres (Figura 5).

En 2020, la prevalencia estimada de cáncer de endometrio (5 años) en proporción (por cada 100.000 habitantes) en todas las edades en los Estados Unidos de América era de 144,3, mientras que en España era de 106,5[1]



**Figura 5.** Estadísticas mundiales sobre el cáncer 2020: Prevalencia de cáncer de endometrio a 5 años de GLOBOCAN

## Desigualdad

Los investigadores han examinado los patrones de atención y supervivencia de las mujeres hispanas en comparación con las mujeres blancas y afroamericanas con cáncer de endometrio de alto grado (adenocarcinoma endometriode de grado 3, carcinosarcoma, carcinoma de células claras y carcinoma papilar seroso). Examinaron casos de 2003 a 2011 en la Base de datos nacional del cáncer (43.950 mujeres) y demostraron que las mujeres afroamericanas tienen más probabilidades de que se les diagnostique un carcinoma seroso uterino (26%) en comparación con las mujeres hispanas (18,6%) y las blancas no hispanas (16,6%).

Las mujeres afroamericanas e hispanas tenían tasas más altas de enfermedad en estadio III y IV en comparación con las mujeres blancas (36,5%, 36% y 33,5%, respectivamente,  $P < 0,001$ ). Además, las mujeres afroamericanas tenían menos probabilidades de ser tratadas con cirugía y más de recibir quimioterapia sola en comparación con otros grupos.

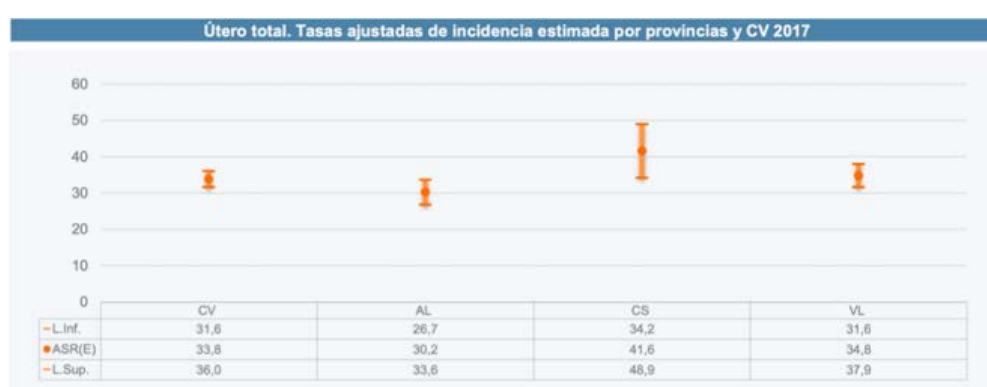
Tras ajustar los factores de confusión, las mujeres afroamericanas tuvieron una menor supervivencia global en comparación con las mujeres blancas (cociente de riesgos [HR] 1,21, intervalo de confianza [CI] del 95%: 1,16-1,26) [4].



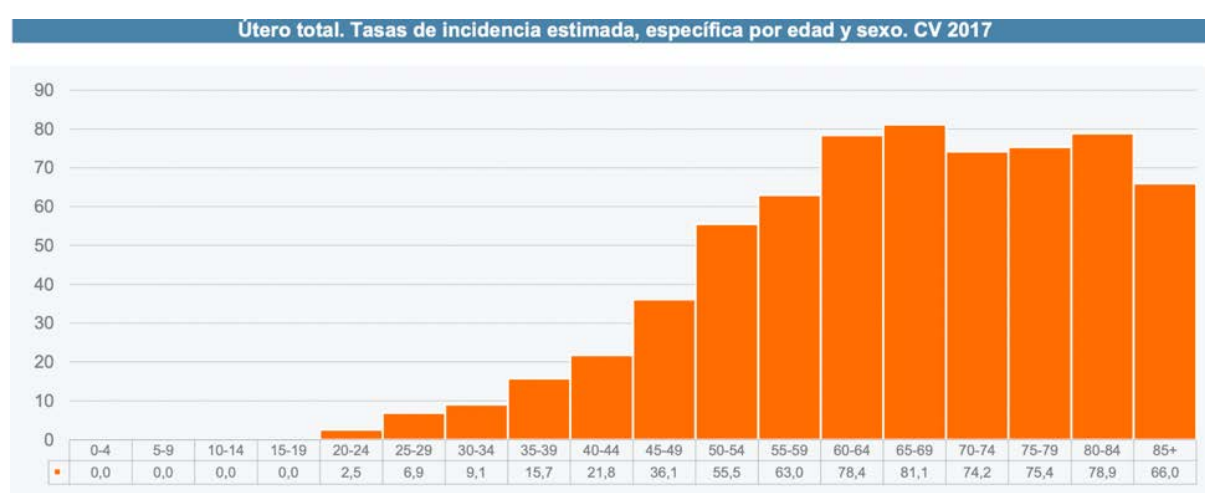
## Comunidad Valenciana

Según los últimos datos extraídos de los 'Serveis estadístics i epidemiològics de la direcció general de Salut pública' de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana, en 2017 hubo 892 mujeres con un nuevo diagnóstico de cáncer de endometrio.

La tasa estandarizada por edad (TEA) de cáncer de endometrio en 2017 ajustada por sexo y población (por 100.000 habitantes) fue de 33,8 en La Comunitat Valenciana, concretamente de 41,6 en Castellón, 34,8 en Valencia, y 30,2 en Alicante [5] (Figura 6).

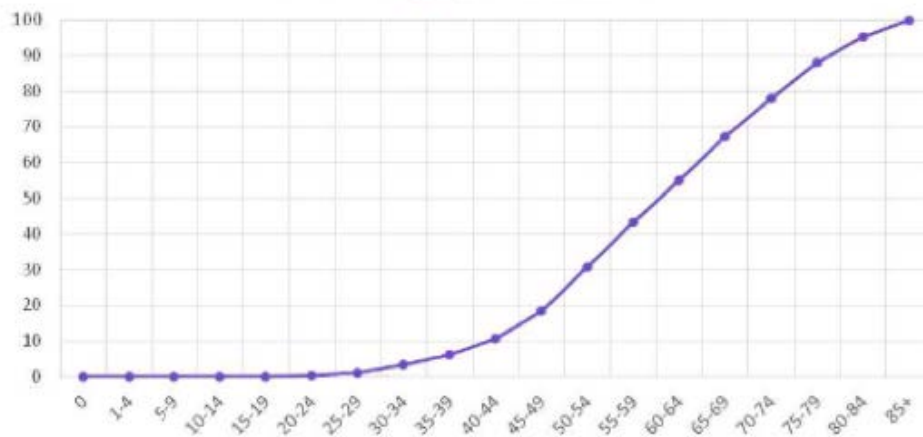


**Figura 6.** Tasa estandarizada por edad (TEA) por 100.000 habitantes con un intervalo de confianza del 95%. Estándar European Population (septiembre 2013). AL, Alicante; CS, Castellón; CV, Comunitat, Valenciana; VL, Valencia. Fuente: Sistema de información sobre el cáncer de la Comunidad Valenciana



**Figura 7.** Tasa por 100.000 habitantes. CV, Comunitat Valenciana. Fuente: Sistema de información sobre el cáncer de la Comunidad Valenciana

Según estos datos, en 2013 la edad media de diagnóstico fue de 61,79 años. Doscientas treinta y una mujeres murieron en 2013 debido al cáncer de endometrio, con una tasa relativa ajustada a edad (age standardized rate=ASR) ajustada por sexo y población de 3,83. Los años de vida potencialmente perdidos fueron del 6,22%. La tasa de mortalidad se mantuvo estable de 2000 a 2013. En comparación con otros territorios españoles, la Comunitat Valenciana tiene una de las tasas más altas de incidencia de cáncer de endometrio, pero tiene la tasa de mortalidad más baja.



**Figura 8.** Incidencia acumulada de cáncer de endometrio por sexo y edad en la Comunitat Valenciana (2000-2013)



**Figura 9.** La evolución de la mortalidad de las pacientes con cáncer de endometrio en la Comunitat Valenciana (2000-2013)

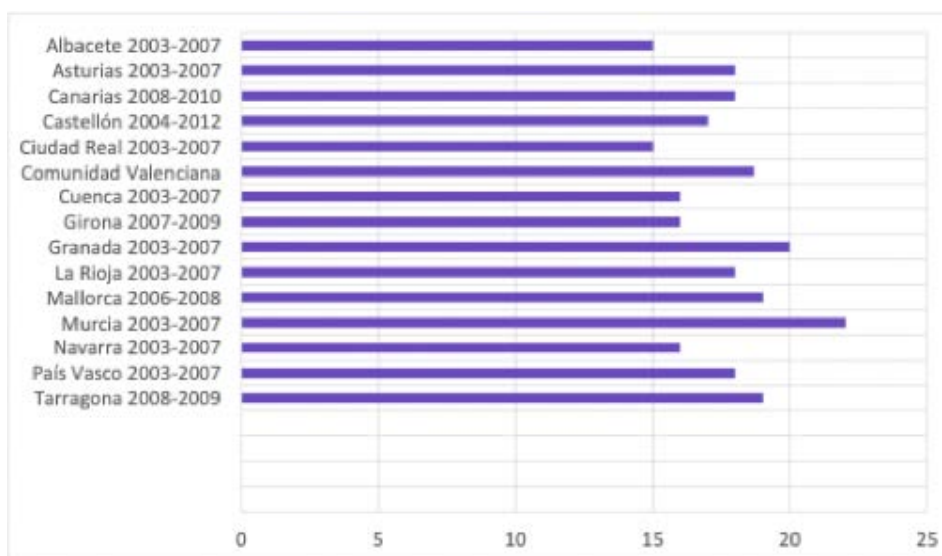


Figura 10. Incidencia de cáncer de endometrio en diferentes territorios españoles

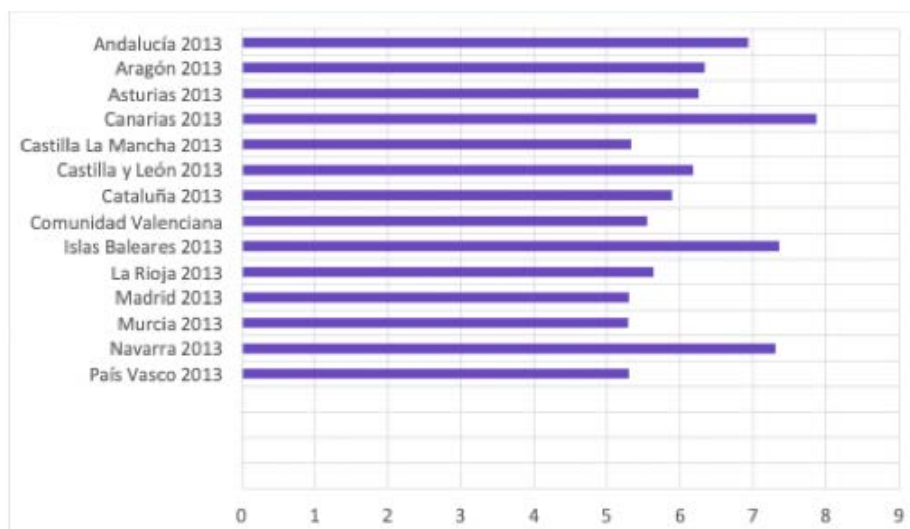


Figura 11. Mortalidad por cáncer de endometrio en diferentes territorios españoles

En Castellón, los últimos datos epidemiológicos oficiales son de 2004-2012. El cáncer de útero fue el cuarto cáncer más importante, con una incidencia de 601 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia acumulada de 12,99 ajustada a la población mundial.

La supervivencia observada a los 5 años fue del 65,5% y la supervivencia relativa a los 5 años fue del 70,6 (IC del 95%: 66,1-75,4) [6].

## 1.2. Epidemiología analítica

### Factores generales de riesgo

Una reciente revisión paraguas de revisiones sistemáticas y metaanálisis encontró que hay pocas asociaciones publicadas entre los factores de riesgo y el cáncer de endometrio que estén respaldadas por datos sólidos (sin sesgo) y que, por lo tanto, puedan considerarse factores de riesgo reales [7]. Hay pruebas sólidas de que un aumento del índice de masa corporal (IMC) de 5 kg/m<sup>2</sup> en las mujeres premenopáusicas y un aumento de la relación cintura-cadera de 0,1 unidades en todas las mujeres se asocian positivamente con el cáncer de endometrio, y la paridad se asocia con un menor riesgo de cáncer de endometrio.

Además, sobre la base de metaanálisis, hay pruebas muy sugestivas de asociaciones entre la incidencia o la mortalidad del cáncer de endometrio y la diabetes mellitus y otras medidas antropométricas.

### Obesidad y Diabetes

El cáncer de útero es uno de los pocos tumores malignos en Estados Unidos cuya incidencia y mortalidad están aumentando, en parte debido al aumento de la frecuencia del sobrepeso y la obesidad desde la década de 1980 [8].

Tanto en los países de ingresos altos como en los países en desarrollo se ha producido un aumento del IMC (Figuras 12, 13).

La elevada tasa de incidencia en América del Norte y Europa Occidental podría atribuirse a una alta prevalencia de la obesidad, que se asocia a alrededor del 50% de los casos de cáncer de endometrio [9]. Un tercio de las mujeres estadounidenses tiene un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, y alrededor del 7% presenta obesidad grave o mórbida, definida como IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> [13].

Dada la fuerte asociación entre la obesidad y el desarrollo de cáncer de endometrio, se puede establecer que algunos casos de cáncer de endometrio son prevenibles (Figuras 14, 15) [10].

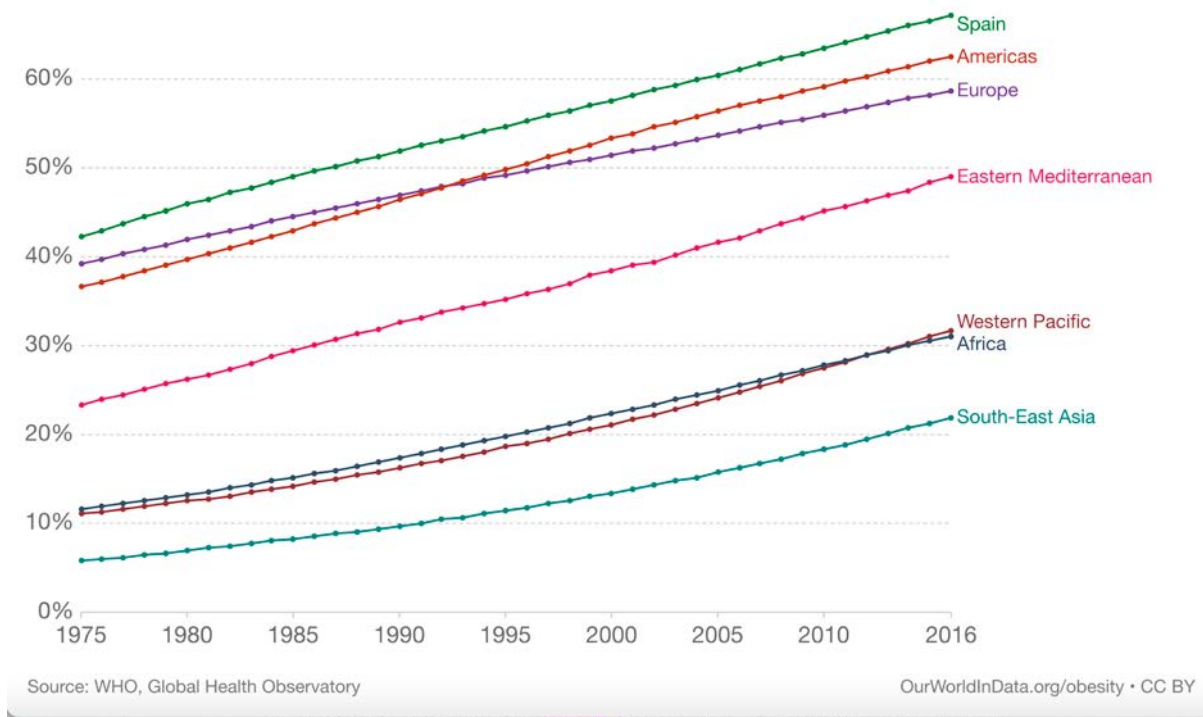


Figura 12. Masa corporal media en adultos, 1975-2016. Adaptado de NCD Risk Factors Collaboration (ourworldindata.com)

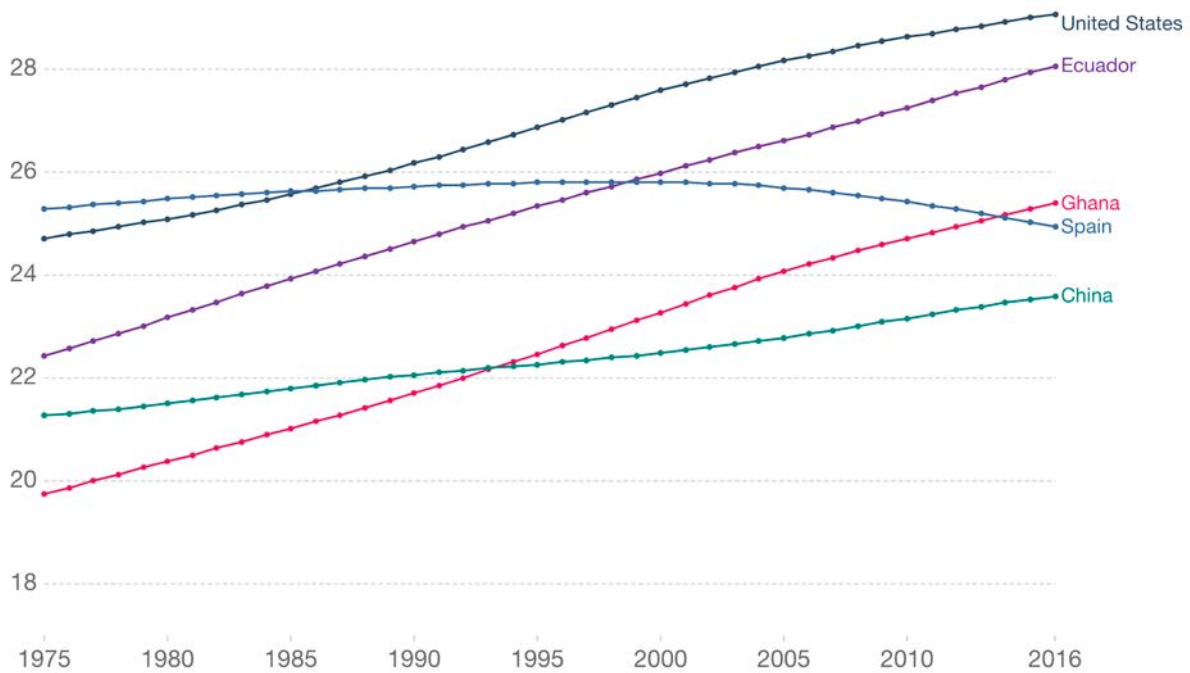
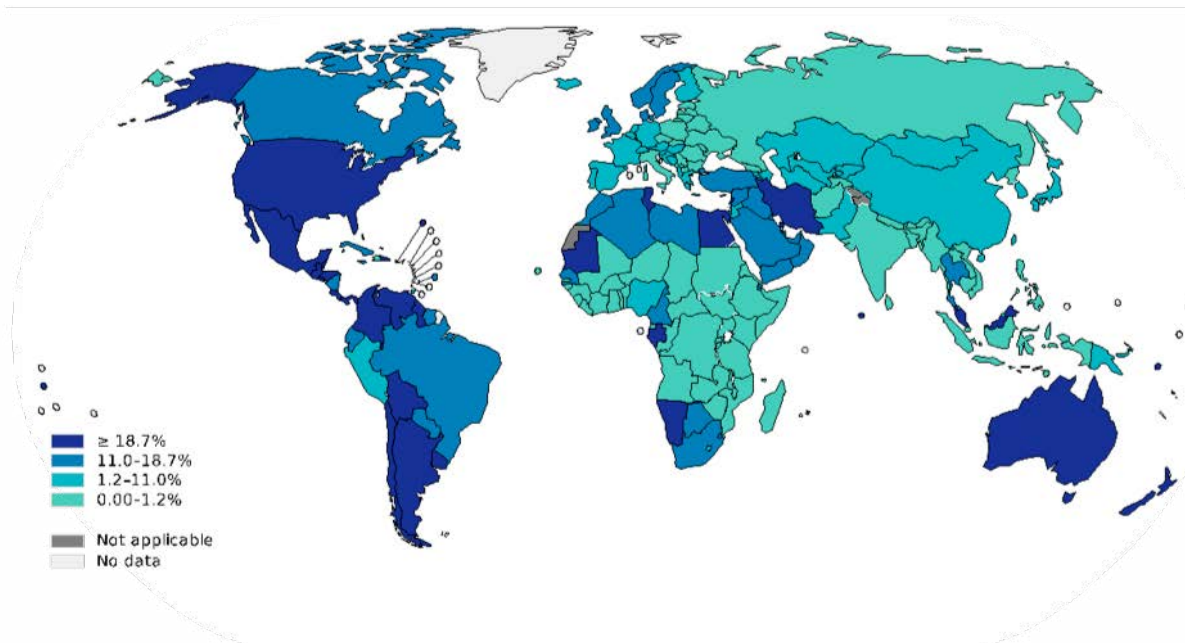
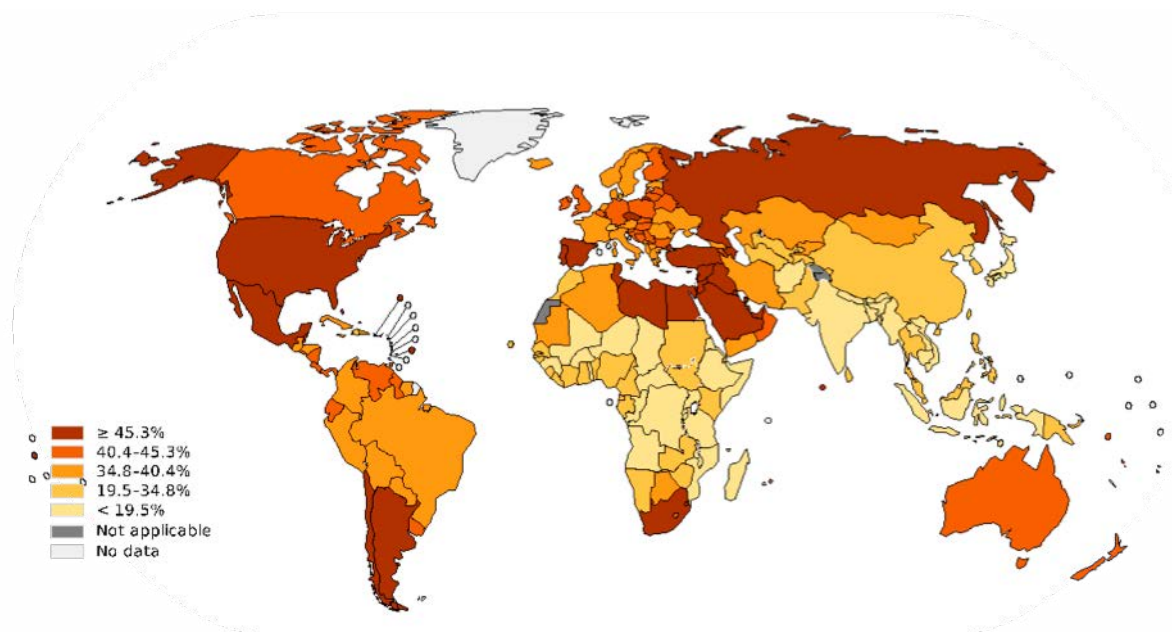


Figura 13. Índice de masa corporal medio en mujeres, 1975-2016. Adaptado de NCD Risk Factors Collaboration (ourworldindata.com)



**Figura 14.** Fracción de todos los casos de cáncer de endometrio entre las mujeres (en todo el mundo) en 2012 que podría haberse evitado si el índice de masa corporal medio a nivel de la población se hubiera mantenido constante desde 1982, por país.



**Figura 15.** Fracción de todos los casos de cáncer de cuerpo uterino entre las mujeres (en todo el mundo) en 2012 atribuible al exceso de índice de masa corporal



La asociación entre la obesidad y el cáncer endometrioide de endometrio tiene un riesgo relativo de aproximadamente 1,5 para las que tienen sobrepeso, 2,5 para las que tienen IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>, 4,5 para las que tienen IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>, y 7,1 para las con IMC  $\geq$  40,0 kg/m<sup>2</sup> [11, 12]. Muchas mujeres desconocen esta asociación bien establecida. Por lo tanto, existe una necesidad de educación y divulgación a la población para poder ofrecer estrategias terapéuticas y conductuales para esta población en riesgo [13].

El tejido adiposo se considera un órgano endocrino con características pro y antiinflamatorias. Funciona como una fuente de producción de hormonas y, por lo tanto, puede inducir la proliferación y la invasión, así como la modulación de las células cancerosas a través del daño, angiogénesis y mutagénesis del ADN en el cáncer de endometrio de alto riesgo.

El principal mecanismo de producción de estrógenos es la conversión de andrógenos por parte de los adipocitos, lo que a su vez estimula la proliferación endometrial y, potencialmente, el desarrollo de hiperplasia y cáncer [14]. Además, el papel del tejido periférico y adiposo en la síntesis de estrógenos puede aumentar en las mujeres posmenopáusicas. La adiposidad también está muy relacionada con la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina pueden provocar anomalías en la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y la activación de la vía de la diana mecánica de la rapamicina (mTOR), lo que da lugar a un aumento de la proliferación celular [15]. La hiperinsulinemia es un fenómeno común que ocurre antes del inicio de la diabetes. Se considera una comorbilidad de la obesidad y representa un factor de riesgo de carcinoma endometrial independiente de los estrógenos. Aunque existe una relación relativamente pobre entre la diabetes y la mortalidad, existe una fuerte evidencia de que la diabetes aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Cabe destacar que el peso también influye significativamente en el tratamiento del cáncer de endometrio, incluyendo la cirugía, la quimioterapia y la radiación [16, 17].

## Paridad

Hay pruebas sólidas de una reducción del 40% en la incidencia del cáncer de endometrio entre las mujeres multiparas en comparación con las nulíparas. Los cambios hormonales caracterizados por un cambio hacia una mayor producción de progesterona durante el embarazo pueden explicar estos efectos protectores sobre el endometrio [18].

## Otros factores de riesgo y de protección

Otros factores han sido comúnmente considerados como factores de riesgo y protectores para el cáncer de endometrio (Tabla 1). Sin embargo, salvo en el caso del síndrome de Lynch, la asociación no es muy clara y no se pueden extraer conclusiones sólidas.

**Tabla 1.** Factores de riesgo y protectores del cáncer de endometrio

Factores de riesgo	Factores protectores
Nulípara	Múltipara
Exposición prolongada a estrógenos	Fumadora [19]
Uso Tamoxifeno	Anticoncepción combinada
Síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, dislipemia) [20, 21,22 ]	IMC normal
Años de menstruación	Ejercicio físico
Edad	Café y té
Historia de cáncer de mama	Fitoestrógenos en la dieta
Síndrome de Lynch	Mayor edad con el primer hijo [23]
Terapia Hormonal sustitutiva exógena con Estrógenos sin progesterona	
Historia familiar de cáncer de endometrio	
Consumo de alcohol	

## Diferencias en los factores de riesgo entre los tumores tipo 1 y tipo 2

Los factores de riesgo de los tumores endometrioides de tipo 2, de alto grado, son similares a los de los carcinomas endometrioides de tipo 1, de bajo grado. También incluyen la obesidad, pero hay una asociación más débil para los cánceres de endometrio de tipo 2 que para los de tipo 1 [12].



Históricamente, los tumores de endometrio de tipo 2 se han diagnosticado a una edad más avanzada [24], pero un amplio estudio prospectivo realizado en Noruega no encontró diferencias en la edad media de diagnóstico entre los carcinomas de endometrio de tipo 1 y 2 [25].

La asociación entre el cáncer de mama y el cáncer de endometrio es dramáticamente mayor para los tumores de tipo 2 que para los de tipo 1. Este hallazgo es lógico teniendo en cuenta las similitudes entre el carcinoma endometrial seroso y el carcinoma ovárico seroso de alto grado [26]

El tamoxifeno tiene efectos anti estrogénicos en la mama y pro estrogénicos en el útero. Los investigadores han sugerido una conexión entre el uso de tamoxifeno después de un cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el posterior desarrollo de todos los subtipos de cáncer de endometrio, especialmente en los carcinomas de alto grado como el carcinoma seroso de endometrio [27]. Cuando el tamoxifeno se utiliza durante más de 5 años, el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio aumenta hasta cuatro veces [28].

Aparte del uso de tamoxifeno, se ha propuesto la asociación entre el carcinoma seroso uterino y el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario a través de mutaciones en la familia de proteínas BRCA [29, 30].

No hay pruebas suficientes que justifiquen la histerectomía para reducir el riesgo en las portadoras de las variantes patogénicas BRCA1 y BRCA2 o en las usuarias de tamoxifeno para prevenir el cáncer de endometrio, dado que la cirugía no está exenta de riesgos, especialmente en las mujeres con obesidad [31].

Por lo tanto, las recomendaciones actuales de salpingooforectomía bilateral para reducir el riesgo no necesitan ser modificadas para incluir la histerectomía, dado el bajo riesgo de muerte por cáncer de endometrio en la población general [27].

El carcinoma de colon hereditario no poliposo, o síndrome de Lynch, conlleva un riesgo de cáncer de útero entre 30 y 60 veces mayor a lo largo de la vida en comparación con la población general. La mayoría de los tumores que desarrollan estas pacientes son endometrioides [32].

## 1.3. Clasificación

### Clasificación clínico-patológica de Bokhman

Los carcinomas endometriales representan un grupo de cánceres con pronósticos completamente diferentes [33] (Tabla 2). Sin embargo, el cáncer de endometrio se ha dividido tradicionalmente en sólo dos tipos basados en las características histomorfológicas. En 1983, Jan V. Bokhman, MD [24] publicó un artículo histórico titulado "Dos tipos patogenéticos de carcinoma endometrial" que describía esta clasificación (Tabla 2). [26].

- Los cánceres Tipo 1 representan tumores endometrioides de bajo grado impulsados por los estrógenos y fuertemente asociados a la obesidad y a otros componentes del síndrome metabólico.
- Los cánceres de tipo 2 representan tumores menos comunes, más agresivos, de mayor grado, no endometrioides y no impulsados por estrógenos, para los cuales la obesidad y las asociaciones metabólicas son menos significativas.

Esta clasificación fue diseñada sobre la base de un estudio prospectivo de 366 pacientes con carcinoma endometrial. Bokhman planteó la hipótesis de que las complejas alteraciones endocrinas y metabólicas surgen mucho antes del desarrollo del carcinoma de endometrio y determinan las peculiaridades biológicas del tumor, su evolución clínica y la progresión de la enfermedad. El tipo 1 se encuentra en el 60%-70% de las pacientes con carcinoma endometrial. Se define por la presencia de síntomas de hiperactividad hipotálamo-hipofisaria y ovárica, que conducen a una hiperestrogenia y a anomalías del metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono. Los síntomas de larga duración debidos a la hemorragia uterina anovulatoria, así como la hiperplasia de las células productoras de hormonas, son características comunes de este tipo. El 30%-40% restante de pacientes que no desarrollan las alteraciones endocrino-metabólicas mencionadas se clasifican como carcinoma endometrial de tipo 2, que se caracteriza por la corta duración de los síntomas, la ausencia de funciones menstruales y generativas anormales, y la falta de signos de hiperestrogenia y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos [24].

**Tabla 2. Distribución de subtipos histológicos de cáncer de endometrio**

Tipo 1: adenocarcinoma endometriode ( 60-70% de los casoS)	Tipo 2: adenocarcinomas no endometrioides
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante con diferenciación escamosa               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferenciación villoglandular</li> <li>- Variante secretora</li> <li>- Variante de células ciliadas</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma seroso (2,9%-10,5% de los casos)</li> <li>• Adenocarcinoma de células claras (2,2%-3,2% de los casos)</li> <li>• Carcinosarcoma (adenocarcinoma metaplásico; &lt;2% de los casos)</li> <li>• Adenocarcinoma mucinoso (0,6% de los casos)</li> <li>• Carcinoma de células escamosas (0,2 % de los casos)</li> <li>• Otros, incluidos los adenocarcinomas mixtos, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado (6,7% de los casos)</li> </ul>
Asociado con niveles elevados a largo plazo de estrógeno, que conducen a la persistente estimulación proliferativa del endometrio	Menos asociación con la exposición a estrógeno sin oposición
<b>Factores de riesgo:</b> Hiperestrogenismo que incluye obesidad, hormonas exógenas, hiperplasia cortical ovárica/ hipertecosis, síndrome de ovario poliquístico y producción de hormonas tumorales	<b>Factores de riesgo:</b> Raza negra <b>Antecedentes familiares de cáncer de mama</b> <b>Síndrome de Lynch, particularmente en pacientes con la mutación MSH2 [34]</b> <b>No relacionado con el índice de masa corporal (carcinoma seroso uterino) [35]</b>
<b>FACTORES DE RIESGO COMPARTIDOS</b>	
<b>Paridad, edad de la menarquia y diabetes [33]</b>	
<i>PTEN, ARID1A, PIK3CA y gen KRAS son mutaciones comunes</i>	El carcinoma seroso se caracteriza por alteraciones precoces en TP53 Carcinoma de células claras: alrededor del 50% están relacionados con p53 anormal, deficiencia en la reparación de los errores de la replicación del ADN (MMRd, del inglés mismatch repair deficiency) o inestabilidad de microsatélites, o mutaciones en gen POLE. Coriocarcinoma: TP53 está frecuentemente mutado y PIK3CA, PTEN y PIK3R1 también suelen estar mutados
<b>Lesión precursora:</b> Hiperplasia endometrial atípica/ neoplasia intraepitelial endometriode	<b>Lesión precursora:</b> Carcinoma intraepitelial seroso para el carcinoma seroso La lesión precursora del carcinoma de células claras no ha sido identificado Los carcinosarcomas surgen de la transformación del tejido epitelial al mesenquimal, el componente carcinomatoso surge inicialmente dando paso al elemento sarcomatoso

## Nueva clasificación

La clasificación de Bokhman no enfatiza en la variabilidad histológica, las anomalías moleculares y los resultados clínicos de los carcinomas de endometrio. Aunque el enfoque dualista intuitivo de Bokhman sigue siendo útil cuando se trabaja con grandes registros y bases de datos, las características clínicas, patológicas y moleculares deberían incluirse en clasificaciones nuevas y más completas.

Estudios epidemiológicos recientes de gran envergadura han apuntado a una red más compleja de factores de riesgo, en la que la obesidad y las hormonas tienen probablemente un papel clave en todo el espectro histológico y clínico del cáncer de endometrio. Además, los datos moleculares de alta calidad y las mejoras en la clasificación patológica cuestionan cualquier clasificación simplista del cáncer de endometrio [36].

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI), ambos parte de los Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios, Humanos de EEUU., colaboraron en el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA por sus siglas en inglés). Se trata de una iniciativa pionera de genómica del cáncer que ha descrito molecularmente más de 20.000 muestras de cáncer primario y muestras normales emparejadas de 33 tipos de cáncer diferentes para clasificar exhaustivamente varios tipos de cáncer a nivel genómico [37].

Los datos genómicos del TCGA incluyen la secuenciación de nueva generación del exoma completo, perfiles de metilación, perfiles de microARN, análisis de expresión génica y arreglos de lisado de proteínas en fase inversa. El carcinoma endometriode, el carcinoma seroso del endometrio y el carcinosarcoma se han caracterizado en el TCGA [38]. Se han identificado cuatro categorías de cánceres de endometrio con características clínicas, patológicas y moleculares distintas:

- POLE/ultra mutado (7% de los casos)
- Inestabilidad de microsatélites (MSI)/hipermutado (28%)
- Número de copias bajo/endometriode (39%)
- Número de copias alto/parecido a seroso (26%)

El **grupo POLE/ultra mutado** se define como ultra-mutado o dominio de exonucleasa polimerasa epsilon mutado e incluye el 4%-12% de las pacientes con cáncer de endometrio [39]. Se caracteriza por mutaciones somáticas en el dominio de la exonucleasa de

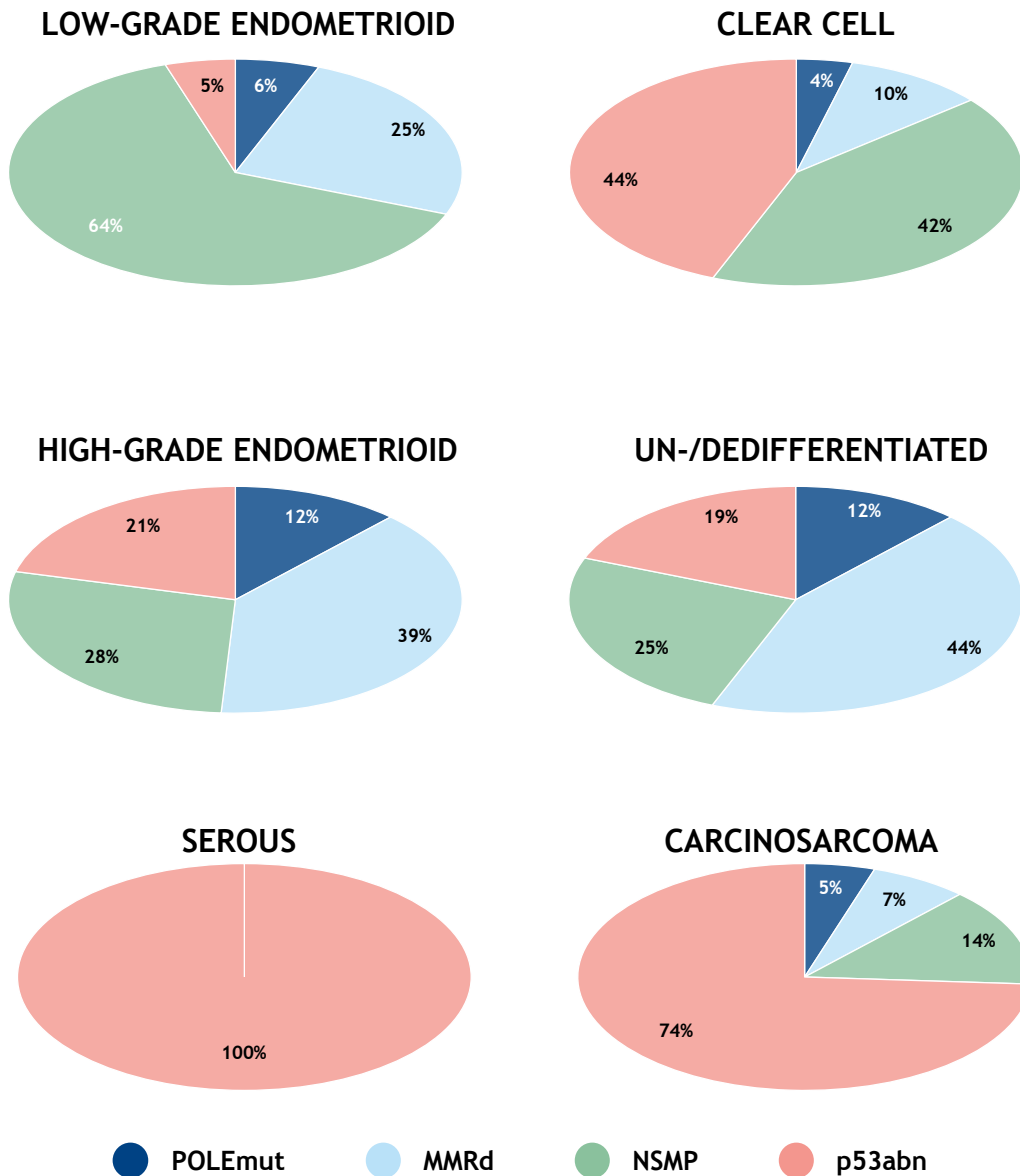
POLE, que codifica la subunidad catalítica de la ADN polimerasa épsilon implicada en la replicación y reparación del ADN nuclear. Estos tumores tienen una alta tasa de mutación ( $232 \times 10^{-6}$  mutaciones por mega base [Mb]) y bajas alteraciones somáticas del número de copias [38]. El grupo POLE/ultra-mutado incluye tanto el cáncer endometriode de bajo grado como el de alto grado y muestra un pronóstico excelente sin recidiva, independientemente del grado de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) [40]. Este subgrupo comprende pacientes más jóvenes con un IMC más bajo que otros subgrupos. Por lo general, tienen un estadio bajo (93,1% estadio I), tumores predominantemente endometrioides (80%) con características patológicas agresivas (70% grado 3, 35% tiene invasión miometrial profunda y aproximadamente 40% tiene invasión del espacio linfovascular [ILV]), aunque los resultados son generalmente favorables [41].

El grupo MSI/hipermutado se caracteriza por la inestabilidad de los microsatélites (MSI), causada principalmente por la metilación del promotor de MLH1, y por una tasa de mutación elevada ( $18 \times 10^{-6}$  mutaciones por Mb), pero no tan alta como la del grupo POLE/ultra-mutado. Las mismas mutaciones de la línea germinal descritas para el síndrome de Lynch -en los genes clave MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, o mutaciones somáticas- pueden dar lugar a tumores con déficit en la reparación de los errores de la replicación del ADN (MMRd, del inglés mismatch repair deficiency) [42]. El grupo de MMRd representa entre el 23% y el 36% de los cánceres de endometrio, mientras que sólo el 2% de ellos están asociados al síndrome de Lynch [43]. El grupo MSI/hipermutado incluye el cáncer endometrial endometriode de bajo y alto grado y se caracteriza por un pronóstico intermedio [40], características patológicas agresivas (81,2% de grado 3, 25% de histotipo no endometriode, 25,4% de estadio avanzado II-IV) asociadas a MMRd en comparación con el subgrupo de tipo salvaje p53 (p53wt). El subgrupo MMRd presenta factores uterinos muy similares a los observados en el subgrupo POLE, como una elevada proporción de tumores de grado 3 (81,2% de grado 3 e invasión miometrial profunda con un ILV ligeramente superior, 45%).

El grupo de número de copias bajo/endometriode se caracteriza por una baja tasa de mutaciones ( $2,9 \times 10^{-6}$  mutaciones por Mb), sin mutaciones MSI o POLE, y con un bajo grado de alteración somática del número de copias [44]. Este subtipo incluye la mayoría de los carcinomas de endometrio (30%-60%). Con pocas excepciones, estos tumores expresan receptores de estrógeno y progesterona y se presentan predominantemente como cáncer endometriode de bajo grado, similar a la categoría prototípica de Bokhman tipo 1. El pronóstico general en este grupo es intermedio. Este subgrupo se clasifica como p53wt o sin perfil molecular específico (NSMP). Las pacientes con tumores p53wt presentan un mayor IMC (media de 33,7 kg/m<sup>2</sup>) [41, 43].

El **grupo de número de copias alto/seroso** incluye el 8%-24% de los cánceres de endometrio [43]. Se caracteriza por una baja tasa de mutaciones ( $2,3 \times 10^{-6}$  mutaciones por Mb) pero con amplias alteraciones somáticas del número de copias, con la mutación de TP53 en el 90% de los casos [44]. Por ello, la inmunohistoquímica de p53 se utiliza para confirmar que los tumores pertenecen a este grupo [38]. En el cáncer de endometrio, la sobreexpresión de TP53 o las mutaciones sin sentido se asocian con el peor pronóstico de todos los subtipos moleculares [38, 45]. Este grupo también se denomina p53abn e incluye principalmente los carcinomas endometriales serosos y los tipos mixtos. Es similar al prototipo de Bokhman tipo 2, y este grupo muestra un mal pronóstico. De hecho, estos tumores tienen p53 nulo/sobreexpresado y características patológicas agresivas (96,5% de grado 3, 80,2% de histología no endometriode, 61,3% de ILV y la mayor proporción de positividad de los ganglios linfáticos [14,5%]). Las personas con estos tumores tienen un estadio avanzado a mayor edad y menor IMC [41]. Sin embargo, también se encuentran grados más bajos y estadios tempranos para los tumores p53abn [43].

La distribución de los histotipos de carcinoma de endometrio según los grupos moleculares del TCGA se ilustra en la Figura 16, que muestra el panorama molecular del carcinoma de endometrio, destacando el papel de los subrogados inmunohistoquímicos [44].

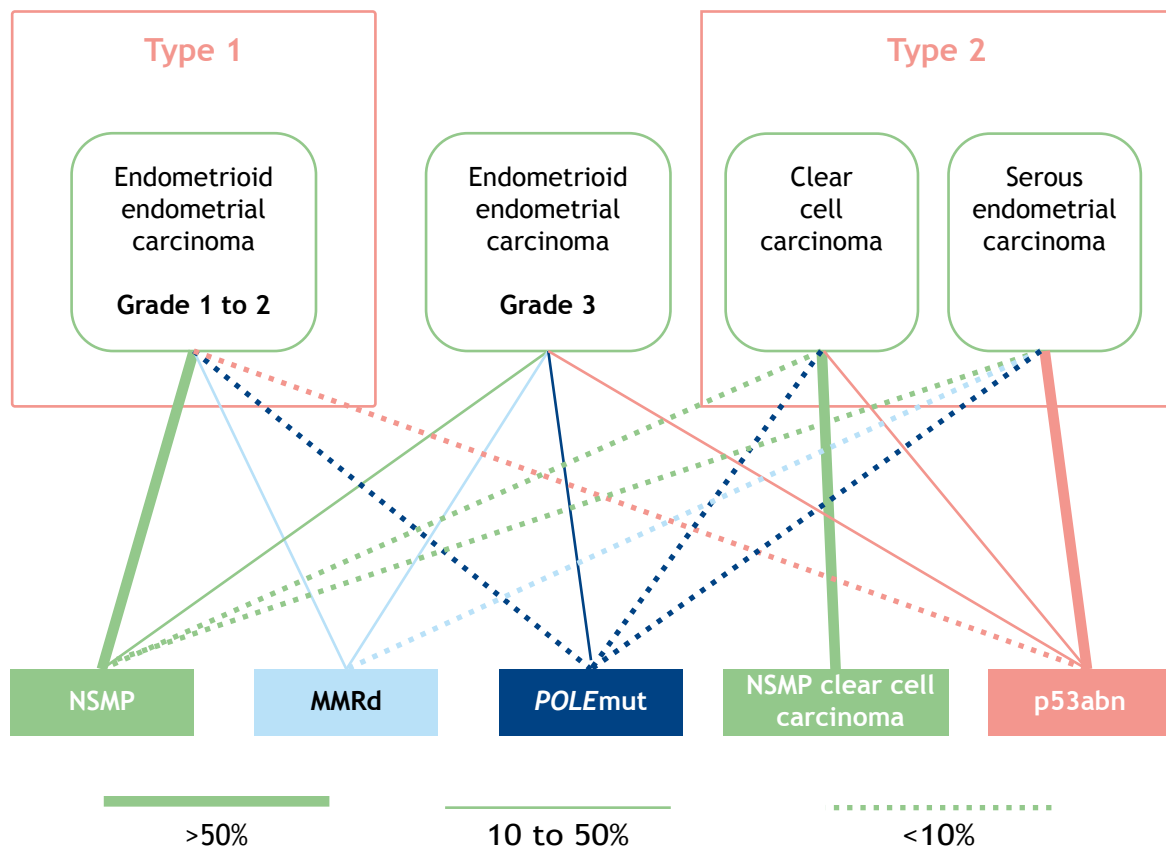


**Figura 16.** Distribución de los grupos moleculares del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) según el histotipo del carcinoma de endometrio.

Se han desarrollado nuevos sistemas de clasificación que incorporan características moleculares para proporcionar una categorización objetiva y reproducible e información pronóstica. La Clasificación de Tumores del Tracto Genital Femenino de la Organización Mundial de la Salud [OMS] (5ª edición) destaca el nuevo sistema de clasificación molecular propuesto para el cáncer de endometrio y su relación con la clasificación histomorfológica tradicional [46].

La relación entre la clasificación histomorfológica del carcinoma de endometrio tipo 1/2 histomorfológica y molecular se muestra en la Figura 17. La compleja interacción entre los tipos 1 y 2, el grado tumoral endometriode y los cambios moleculares en los tumores endometriales se muestra en la Figura 18 [28]. Es importante que los clínicos conozcan y entiendan este nuevo sistema, que estén familiarizados con la interpretación de los resultados moleculares proporcionados en los informes de anatomía patológica y que sean conscientes de las implicaciones que estas características tienen en la atención clínica.

### Type 1 and 2 classification and relationship to histomorphologic and molecular endometrial carcinoma classification



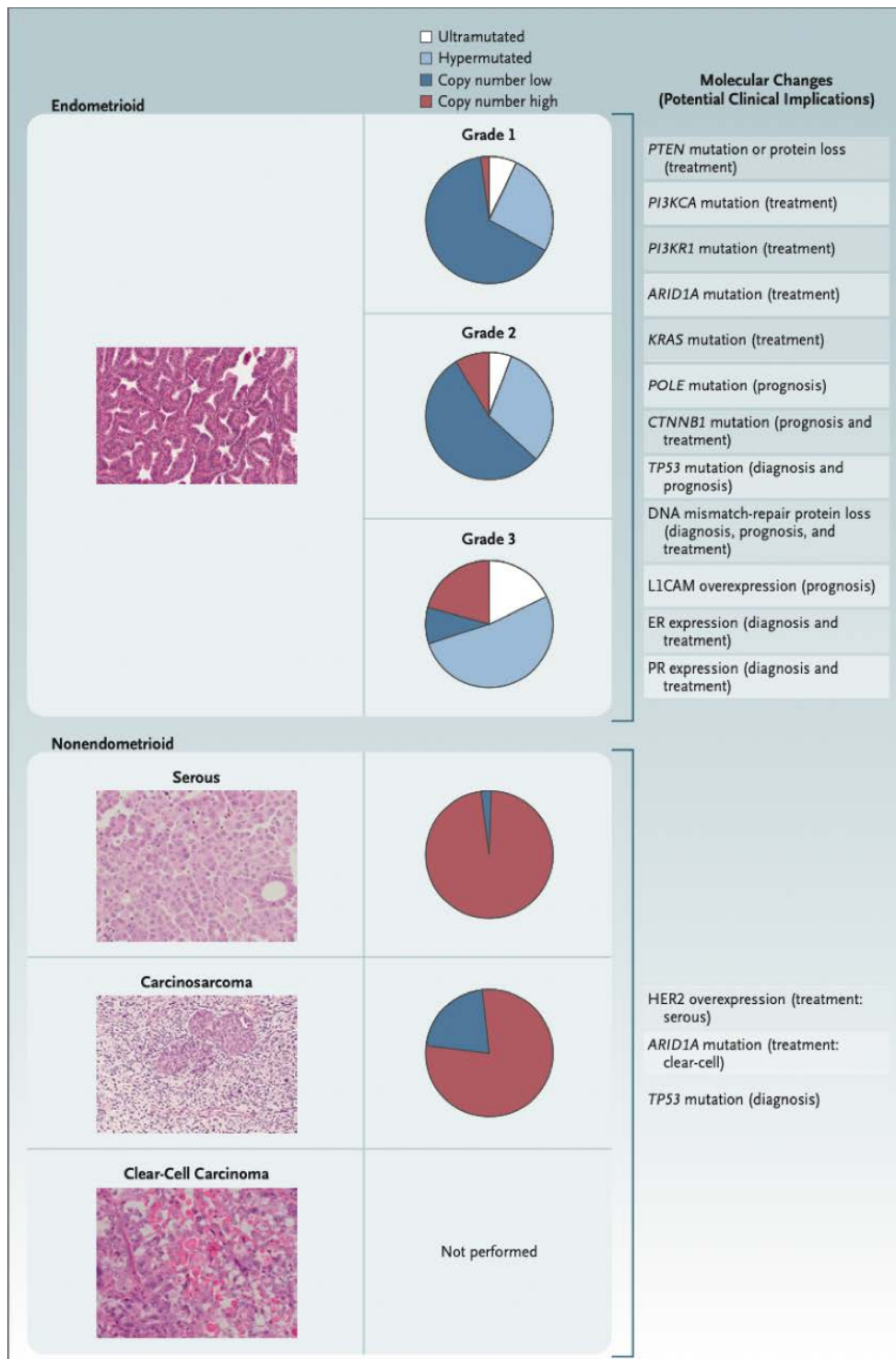
The relationship between type 1/2 endometrial carcinoma, histomorphologic classification and molecular classification. The thickness of the lines between boxes indicates the percentage of type 1 or type 2 carcinomas that are of the corresponding molecular subtypes below. Note that grade 3 endometrioid endometrial carcinoma is considered to be type 1 by some authors, and type 2 by others and has therefore been left separate from either of these categories.

MSMP: no specific molecular profile; MMRd: mismatch repair deficient; POLE: DNA polymerase epsilon; mut: mutation; abn: abnormal expression.

Courtesy of Jessica N McAlpine, MD, and Jutta Huvila, MD, PhD.

**Figura 17.** Diagrama que muestra la relación entre el cáncer de endometrio tipo 1 y 2, la clasificación histomorfológica y la clasificación molecular



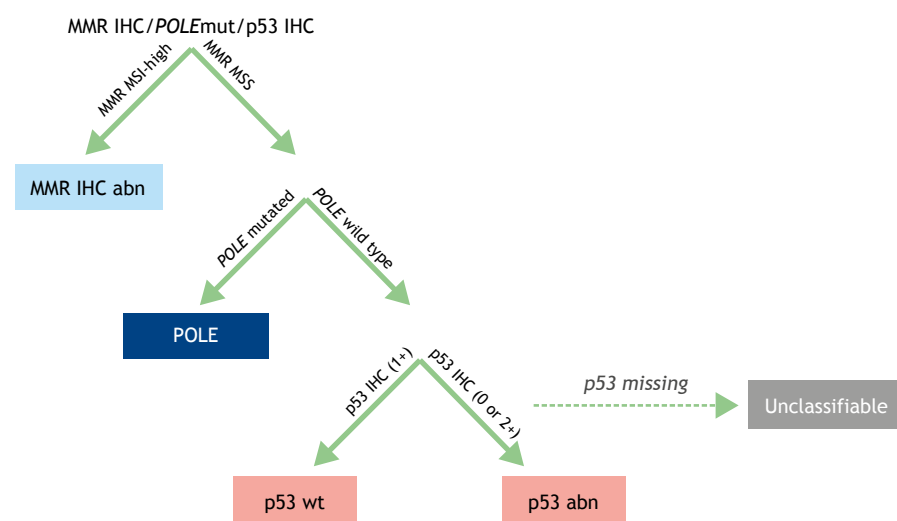


**Figura 18.** La compleja interacción entre los tipos de cáncer de endometrio, incluyendo imágenes de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina. Alteraciones en el fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-AKT son comunes en todos los tumores endometrioides e incluso se pueden detectar en algunos casos no endometrioides. La metilación del gen CTNNB1 se detecta casi exclusivamente en carcinomas endometrioides. Las mutaciones de TP53 están especialmente enriquecidas en los carcinomas no endometrioides y en un subconjunto de tumores endometrioides de grado 3. Adaptado de Lu y Broaddus (2020).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) llevó a cabo en 2014 una conferencia para definir un consenso respecto a 12 preguntas seleccionadas que redefinirían las pautas de práctica clínica del cáncer de endometrio publicadas anteriormente por la ESMO. En 2020, tanto la ESGO, ESTRO como la Sociedad Europea de Patología (ESP) decidieron conjuntamente actualizar estas directrices basadas en la evidencia [40, 47].

El tema más nuevo de las guías actualizadas es el papel de los marcadores moleculares para el diagnóstico del carcinoma de endometrio y como determinantes para las decisiones de tratamiento. Los expertos insisten en que el análisis patológico convencional sigue siendo una herramienta importante para la estratificación de los tumores, pero el principal inconveniente es la variación entre observadores. La publicación de los datos del carcinoma endometrial del TCGA ha proporcionado a los patólogos una oportunidad única para perfeccionar los criterios de diagnóstico de los carcinomas serosos y endometrioides de grado 3 [48]. Sin embargo, estos datos no incluyen información sobre el resto de histologías de alto grado como células claras, carcinosarcoma o carcinoma desdiferenciado.

p53, MSH6 y PMS2 son tres marcadores inmunohistoquímicos que se han utilizado junto con una sola prueba molecular mediante el análisis de mutación del dominio exonucleasa de POLE para aplicar un algoritmo que nos permita identificar grupos pronósticos análogos a la clasificación de base molecular TCGA (Figura 19) [45]. En cuanto a la secuenciación POLE, todavía no se ha identificado un subgrupo fiable de la secuenciación



**Figura 19.** Modelo pragmático favorecido para la clasificación molecular del cáncer de: ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) del grupo de Vancouver.

La viabilidad de este enfoque ha sido confirmada por varias cohortes independientes y ensayos clínicos prospectivos que han informado consistentemente de la relevancia pronóstica, particularmente en tumores de alto grado y riesgo [49]. Para aplicar esta clasificación molecular es necesario realizar todas las pruebas diagnósticas mencionadas.

Realizar solo una de las pruebas de marcadores es insuficiente, ya que puede ocurrir una combinación de pruebas positivas en aproximadamente el 5% de todos los carcinomas. El grupo de Leiden/PORTEC y el grupo de Vancouver/ProMisE han ayudado a mejorar la aplicabilidad clínica de la clasificación TCGA al encontrar sustitutos más baratos de los marcadores moleculares de pronóstico y al proporcionar información pronóstica independiente más allá de los factores de riesgo clinicopatológicos establecidos disponibles en el momento del diagnóstico [39, 45] [42]. Esta clasificación define cuatro grupos que reflejan los grupos de pronóstico del TCGA:

- **POLE-mutado** (POLEmut, que es lo mismo que POLE/ultramutado)
- **MMRd** (un sustituto del grupo MSI/hipermutado)
- **NSMP** (un sustituto del número de copias bajo/grupo endometriode)
- **p53abn** (un sustituto del grupo de número de copias alto/tipo seroso)

Este enfoque de marcadores sustitutos para la clasificación basada en la molécula informa del pronóstico del carcinoma de endometrio de bajo, intermedio y alto riesgo. Estudios más pequeños han demostrado que la clasificación molecular es también aplicable a los tumores no endometrioides, como el carcinoma seroso, el carcinoma de células claras, los carcinomas indiferenciados y los carcinosarcomas uterinos.

La clasificación molecular propuesta para el carcinoma de endometrio es clínicamente factible mediante el uso de un conjunto limitado de pruebas diagnósticas, y se recomienda su uso desde las directrices actualizadas de ESGO-ESTRO-ESP, especialmente en los cánceres de endometrio de alto riesgo. En los carcinomas endometrioides de bajo riesgo, la clasificación molecular puede no ser necesaria [50]. Y si no se dispone de herramientas de clasificación molecular, la clasificación del carcinoma de endometrio debe basarse en las características patológicas tradicionales. Las directrices ESGO-ESTRO-ESP proponen dos abordajes alternativos para clasificar mientras se estratifica el riesgo en el carcinoma de endometrio, en función de si se ha podido realizar la clasificación molecular (Tabla 3) [40]

**Tabla 3.** Grupos de riesgo pronóstico de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología y Sociedad Europea de Patología (ESGO-ESTRO-ESP)

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known <sup>A,*</sup>
<b>Low</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage I-II <b>POLEmut</b> endometrial carcinoma, no residual disease</li> <li>• Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal</li> </ul>
<b>Intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal</li> <li>• Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal</li> <li>• Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal</li> <li>• Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + high-grade** + LVSI negative or focal</li> <li>• Stage IA <b>p53abn</b> and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>
<b>High-intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion</li> <li>• Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status</li> <li>• Stage II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage I <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion</li> <li>• Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status</li> <li>• Stage II <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma</li> </ul>
<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage III-IVA with no residual disease</li> <li>• Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage III-IVA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma with no residual disease</li> <li>• Stage I-IVA <b>p53abn</b> endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> <li>• Stage I-IVA <b>NSMP/MMRd</b> serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> </ul>
<b>Advanced Metastatic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage III-IVA with residual disease</li> <li>• Stage IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage III-IVA with residual disease of any molecular type</li> <li>• Stage IVB of any molecular type</li> </ul>

<sup>A</sup>For stage III-IVA **POLEmut** endometrial carcinoma, and stage I-IVA MMRd or NSMP clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk-group in the molecular classification. Prospective registries are recommended

\* see text on how to assign double classifiers (e.g. patients with both **POLEmut** and **p53abn** should be managed as **POLEmut**)

\*\* according to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade, and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

p53abn: p53 abnormal, MMRd: Mismatch Repair Deficient, NSMP: nonspecific molecular profile, **POLEmut**: polymerase E mutated

## 1.4. Factores pronósticos

La clasificación molecular recientemente propuesta que estratifica el cáncer de endometrio por grupos de riesgo no reemplaza la evaluación del riesgo clinicopatológico. Se espera que los métodos de clasificación de pronóstico molecular y clinicopatológico funcionen mejor cuando se usan conjuntamente. Aunque la clasificación y el tipo de tumor pueden ser sustituidos por una categorización basada en las aberraciones genéticas subyacentes, la evaluación precisa de factores patológicos distintos del aspecto del tumor seguirá siendo crucial para la atención de las pacientes [51] PORTEC-4a es un ensayo aleatorio para mujeres con cáncer de endometrio de riesgo alto-intermedio, que compara el tratamiento adyuvante individualizado basado en un perfil de riesgo molecular integrado con el tratamiento adyuvante estándar. El objetivo es determinar si el tratamiento adyuvante puede basarse en un perfil de riesgo molecular integrado en lugar de en los factores clinicopatológicos estándar. El informe preliminar demostró que la evaluación molecular es factible, con una tasa de aceptación del 35% de las pacientes y un flujo de trabajo optimizado para determinar el perfil de riesgo molecular integrado [52].

Como indican las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos y las directrices de la ESGO-ESTRO-ESP, las características patológicas convencionales, como el tipo de histopatología, el grado, la invasión del miometrio y la ILV, son esenciales para determinar el pronóstico [53, 54]. Además de los factores descritos, otros factores de alto riesgo que se han utilizado habitualmente en los ensayos clínicos incluyen el tamaño del tumor y el tipo de célula [55].

En el contexto de los carcinomas de endometrio de alto riesgo, la clasificación molecular parece ser particularmente relevante para las recomendaciones de tratamiento adyuvante y para determinar el pronóstico [56]. Hay un grupo de pacientes de excelente pronóstico (tumores POLEmut), un grupo de mal pronóstico (tumores p53abn) y grupos de pronóstico intermedio (MMRd, o NSMP) [40].

### Subtipos histológicos

Tal y como recomiendan las últimas guías ESGO-ESTRO-ESP, la tipificación histopatológica debe realizarse acorde a la 5ª clasificación de los tumores del tracto genital femenino de la Organización Mundial de la Salud [40].



Los subtipos histológicos de los cánceres de endometrio de alto grado tienen un pronóstico diferente. En un análisis de 4180 casos realizado por el programa de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), las pacientes con carcinoma seroso y células claras tenían peor pronóstico en comparación con las que tenían carcinoma endometriode de grado 3 [57]. En cambio, tres estudios sobre el carcinoma endometrial de alto grado no identificaron diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes con carcinoma endometriode de grado 3, carcinoma seroso y carcinoma de células claras [58-60]. Como resultado, la cuestión de si el carcinoma endometriode de grado 3 es clínicamente tan agresivo como el carcinoma seroso o el carcinoma de células claras sigue sin resolverse. La escasa reproducibilidad entre observadores entre los patólogos en el histotipo de los carcinomas endometriales de alto grado probablemente contribuya en gran medida a esta controversia [61].

El comportamiento altamente agresivo del carcinoma endometrial seroso está relacionado con su tendencia a la metástasis, independientemente de su tamaño. A pesar de su baja incidencia representa alrededor del 40% de las muertes por carcinoma de endometrio [57]. Las pacientes con carcinoma de células claras también muestran un peor pronóstico en comparación con el carcinoma endometriode, con una tasa de supervivencia global a cinco años del 42,3% al 62,5% en el estadio avanzado de la enfermedad (estadios III-IV) [62]. Los carcinosarcomas endometriales están presentes en el momento del diagnóstico en el 60% de los casos, y más del 50% de los casos recurrirán a pesar de la cirugía y el tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia. La tasa de supervivencia estimada a 5 años oscila entre el 33% y el 39% [63].

### Estadificación del tumor

Independientemente del sistema utilizado, la estadificación sigue siendo el indicador pronóstico más poderoso y depende de factores patológicos que se explican a continuación. El sistema de estadificación TNM (Tabla 4) es concordante con el sistema FIGO ampliamente utilizado [48, 64]

Tabla 4. ESTADIFICACIÓN TNM Y FIGO

Localización	Extensión	TBN grup	Estadio FIGO
Tumor primario no puede ser analizado	NA	Tx	NA
No evidencia de Tumor Primario	NA	To	NA
Estadio I: tumor confinado al utero	Carcinoma in situ ( carcinoma preinvasivo)	Tis	IA
	No o 50% invasión miometrial	T1a	IA
	< 50% invasión miometrial	T1b	IB
Estadio II: tumor invade tejido conectivo estromal del cervix, pero no se extiende mas allá del utero	Tumor invade el utero y el estroma cervical	T2	II
Estadio III: tumor se extiende mas allá del utero, pero sin metástasis a distancia	Tumor invade la serosa o los anexos (extensión directa o metástasis)	T3a	IIIA
	Invasión vaginal y/o parametrial (extensión directa o metástasis)	T3b	IIIB
Estadio III: metástasis ganglios linfáticos	invasión ganglios pélvicos	N1	IIIC1
	Invasión de ganglios paraaórticos con o sin invasión de ganglios pélvicos	N2	IIIC2
Estadio IV: mucosa vejiga/ intestino o extensión a distancia	Tumor invade mucosa de la vejiga y/o del intestino	T4	IVA
	Metástasis a distancia, incluidas metástasis abdominales y/o ganglios linfáticos inguinales	M1	IVB

La citología peritoneal positiva debe ser informada sin alterar el estadio.

Agrupación por etapas TNM; Estadio 1A: T1aN0M0; Estadio 1B: T1bN0M0; Estadio II: T2N0M0; Estadio IIIA: T3aN0M0; Estadio IIIB: T3bN0M0; Estadio IIIC1: T1T2T3N1M0; Estadio IIIC2: T1T2T3N2M0; Estadio IVA: T4N0-2M0; Estadio IVB: T14N02M1

FIGO indica Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; NA, no aplicable.

## Invasión del miometrio

La profundidad de la invasión del miometrio ha resultado ser un predictor independiente tanto de la metástasis en los ganglios linfáticos como del pronóstico general [65]. La medición de la invasión del miometrio se realiza solo si el tumor invade el miometrio en relación con la interfase endometrio-miometrio. Podría ser difícil de evaluar porque el endometrio tiene una interfaz irregular con el miometrio subyacente. La profundidad de la invasión del miometrio se expresa como "menos de la mitad" o "la mitad o más" [51].

## Grado FIGO

El actual esquema de clasificación de la FIGO proporciona información pronóstica que puede utilizarse para guiar la indicación quirúrgica y el uso de quimioterapia o radioterapia adyuvante [48]. Según los estándares de la práctica actual, al cáncer endometrial endometriode se le asigna un grado FIGO basado en el grado de diferenciación glandular [66]

- Los tumores de grado 1 exhiben menor o igual del 5% de crecimiento sólido no glandular, no escamoso.
- Los tumores de grado 2 presentan un crecimiento del 6 % al 50 %.
- Los tumores de grado 3 exhiben un crecimiento > 50 %.

Los datos disponibles actualmente no apoyan el uso de un sistema de clasificación de tres niveles, y la nueva recomendación de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos se orienta hacia un esquema binario para clasificar los carcinomas endometriales de endometrio, considerando los tumores de grado 1 y 2 de la FIGO como de "bajo grado" y los de grado 3 como de "alto grado" [40].

Aunque existe una diferencia pequeña pero estadísticamente significativa en la supervivencia (hasta un 5 %) entre los grados 1 y 2 de etapa baja, esto no se ha demostrado de manera consistente. El objetivo de la clasificación debe ser identificar la presencia de tumores endometrioides de grado 3 o cualquier otro componente de alto grado que pueda afectar negativamente al pronóstico de la paciente. Soslow y sus colegas [48] analizaron a 1.544 pacientes con carcinoma endometrial endometriode en estadio clínico 1 para comprender las relaciones entre el grado tumoral preoperatorio, la profundidad de la invasión miometrial y el riesgo de ganglios linfáticos centinela (GC) positivos. Aunque los tumores de grado 1 se asociaron con una tasa significativamente menor de metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con los tumores de grado



2 (6,6% frente a 11,6%,  $P = 0,003$ ), la diferencia desapareció tras ajustar la profundidad de la invasión del miometrio. Esto apoya la propuesta de que la clasificación binaria es mejor [67]. Una excepción es para las pacientes que desean un abordaje terapéutico con preservación de fertilidad. Para ellas, es conveniente seguir distinguiendo entre los grados 1 y 2 basándose en los criterios clínicos actualmente utilizados para la terapia conservadora y hormonal, según los cuales los tumores de grado 1 podrían considerarse para este abordaje y los de grado 2 generalmente no [48].

## ILV

La invasión del espacio linfovascular (ILV) se define como la presencia de tumores viables dentro de espacios revestidos de endotelio, generalmente como grupos de células que parecen "flotar libremente" y, a menudo, se adaptan a la forma del espacio. La presencia de émbolos tumorales reales dentro de los vasos es necesaria para el diagnóstico de ILV [68, 69]. La extensión de la ILV es un factor pronóstico porque predice la metástasis en los ganglios linfáticos y la supervivencia [70]. La ILV sustancial, como una disposición multifocal o difusa de la ILV o la presencia de células tumorales en cinco o más espacios linfovascuales, es el factor pronóstico independiente más fuerte para la recidiva pélvica regional, la recidiva a distancia y la supervivencia global [71]. La ILV focal se define por la presencia de un único foco alrededor del tumor, y también se tiene en cuenta en la nueva clasificación pronóstica [40].

Ha habido controversia relacionada con la afectación del espacio vascular determinada por el carcinoma endometrial en las histerectomías laparoscópicas. El último estudio que abordó este tema no encontró una diferencia significativa en la tasa de afectación del espacio vascular entre los abordajes mínimamente invasivos y los abiertos (el 16% en las histerectomías laparoscópicas y el 7% en las histerectomías abdominales reportaron afectación del espacio vascular,  $P = 0,0833$ ) [68]. Este parámetro es importante hasta el punto que actualmente se ha propuesto un modelo de predicción para definir el riesgo de ILV en las pacientes con cáncer de endometrio [72].

## Afectación del cuello uterino

Se considera que las pacientes con tumores que presentan una afectación cervical tienen un peor pronóstico que las que tienen tumores limitados al cuerpo uterino. Sin embargo, desde 2009, el estadio II de FIGO no incluye la afectación limitada al epitelio cervical porque estos pacientes tienen resultados idénticos a los de los tumores en estadio I. No obstante, el estadio II de FIGO incluye los tumores de invasión estromal cervical, que tienen un peor pronóstico y la recomendación de tratamiento adyuvante [64, 73]. Hemos de tener presente que una de las vías de diseminación más comunes por las que el cáncer de endometrio se extiende en el cuello uterino es la invasión de los vasos sanguíneos en lugar de la invasión de los vasos linfáticos [74].

## Afectación de la serosa uterina

Se debe registrar la presencia o ausencia de afectación de la serosa uterina porque su presencia eleva el estadio del tumor a estadio IIIA. La afectación de la serosa uterina debe definirse como un tumor que infiltra a través de todo el grosor del miometrio y alcanza el tejido fibroconectivo o el mesotelio [51].

## Afectación anexial

La afectación de los anexos debe registrarse porque eleva el tumor al estadio IIIA. Es importante determinar si la afectación anexial es metastásica o "sincrónica" porque podría cambiar drásticamente el pronóstico. Stewart et al. han publicado directrices para estos casos [75] y las sociedades científicas expresan en la última guía conjunta ESGO/ESTRO/ESP teniendo en cuenta la edición más reciente de la OMS (2020), que las pacientes con enfermedad de bajo grado endometrioide relacionadas clonalmente deben manejarse sin tratamiento adyuvante (como si fueran dos primarias independientes) al cumplir los siguientes criterios:

- (1) bajo grado de morfología endometrioide
- (2) no más que invasión miometrial superficial
- (3) ausencia de LVSI
- (4) ausencia de metástasis adicionales

## Afectación parametrial

La técnica quirúrgica recomendada es la histerectomía simple, que incluye un mínimo tejido parametrial, pero suele identificarse una pequeña cantidad de tejido conectivo fibrovascular. Para el diagnóstico de la afectación parametrial se requiere una diseminación continua directa con el tumor primario, o una afectación discontinua como metástasis aisladas en el tejido parametrial que eleva el tumor al estadio IIIB. Sin embargo, hay que tener en cuenta otras diseminaciones discontinuas, como metástasis en los espacios linfovascuales o en los ganglios linfáticos, a pesar de que no suben el estadio del tumor [51].

Aunque estos tumores tienen un peor pronóstico a largo plazo, en estudios previos no se ha demostrado que este parámetro es un factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio [76].

## Afectación vaginal

La presencia de cualquier afectación vaginal real eleva el tumor al estadio IIIB. Ni el tamaño mínimo ni la ubicación de la metástasis en la vagina son relevantes para este diagnóstico [51].

## Afectación de los ganglios linfáticos

En la mayoría de los cánceres, la afectación ganglionar es uno de los factores de pronóstico más potentes. La afectación de los ganglios pélvicos eleva el tumor al estadio IIIC1 y la afectación de los ganglios paraaórticos lo eleva al estadio IIIC2.

En el cáncer de endometrio de bajo riesgo, la afectación de los ganglios linfáticos predice la recurrencia a distancia. Además, la presencia de ganglios positivos identifica una población de alto riesgo que requiere tratamiento adyuvante [77].

Mientras tanto, la disección sistemática de los ganglios linfáticos, que se asocia con una morbilidad significativa, no tiene ningún beneficio sobre la supervivencia global o libre de recidiva; por lo tanto, su práctica varía en todo el mundo [78].

El número de ganglios afectos y el número total de ganglios resecados de cada zona debe expresarse como la proporción de ganglios linfáticos [51]. La estratificación basada en esta proporción es útil cuando se realiza rutinariamente una linfadenectomía completa

y probablemente refleja la carga tumoral metastásica. Sin embargo, actualmente no se incluye en el proceso de toma de decisiones para tratar a las pacientes después de la cirugía.

Según la 8ª edición de TNM y las últimas directrices ESGO-ESTRO-ESO, la presencia de células tumorales aisladas, definidas como enfermedad metastásica  $< 0,2\text{mm}$  o pN0(i+), no eleva el estadio tumoral, y su importancia pronóstica sigue siendo incierta [40, 79]. La biopsia GC se ha introducido como una alternativa a la disección de ganglios linfáticos para la estadificación de estos, asociada a un riesgo sustancialmente menor de morbilidad postoperatoria, especialmente el linfedema de la parte inferior de los miembros inferiores [80]. En las actuales directrices europeas, si se siguen los estándares de la técnica del GC, se acepta un GC negativo para confirmar el pN0 [40].

## 1.5. Subtipos histológicos

La Tabla suplementaria S1 describe los subtipos histológicos de cáncer de endometrio. Los cánceres endometriales de alto grado incluyen los carcinomas endometrioides de grado 3 FIGO, los carcinomas serosos, los carcinomas de células claras y los carcinosarcomas. A continuación, se describen otros carcinomas endometriales no endometrioides de tipo 2 menos frecuentes.

### Carcinoma mixto

El término "carcinoma mixto" indica la presencia de dos componentes diferentes de carcinoma endometrial (uno de los cuáles es un carcinoma endometrial seroso o un carcinoma de células claras), y el componente menor que representa al menos el 5% del área tumoral. Cada componente suele mostrar un inmunofenotipo que puede superponerse al tipo histológico puro correspondiente. Estos carcinomas se consideran de alto grado y se agrupan junto con los carcinomas no endometrioides en las directrices de la guía ESGO-ESTRO-ESP. Sin embargo, el pronóstico de los carcinomas mixtos puede ser muy heterogéneo y parece estar muy afectado por la clasificación realizada por el grupo TCGA. En cuanto a la categorización del riesgo:

- Los carcinomas mixtos MMRd podrían considerarse comparables a los carcinomas endometrioides MMRd.

- Todos los carcinomas mixtos POLEmut ya se consideran de bajo riesgo.
- En ausencia de firmas POLEmut y MMRd, dado el mal pronóstico general de estos tumores, es prudente tratar todos los carcinomas mixtos como si fueran carcinomas endometriales serosos.

## Carcinoma indiferenciado/desdiferenciado

Según la clasificación de la OMS de los tumores ginecológicos, este carcinoma se caracteriza por láminas de células discohesivas de tamaño medio, monótonas, con ausencia de una arquitectura glandular, anidada o trabecular evidente. El carcinoma indiferenciado se asocia a menudo con un componente de carcinoma endometrial endometriode de bajo grado configurando el llamado "carcinoma desdiferenciado". El componente diferenciado del carcinoma desdiferenciado puede ser un carcinoma endometriode endometrial de alto grado o incluso un carcinoma endometriode seroso. Los cuatro grupos TCGA están representados en estos tipos, con una distribución similar al del carcinoma endometrial endometriode de alto grado. El grupo MMRd es el más representado (alrededor del 50% de los casos).

## Vías de propagación

El cáncer de endometrio presenta cuatro vías de diseminación, solas o combinadas. La vía contigua se dirige principalmente a la vagina. El estadio I, el grado histológico 3 y el cáncer de endometrio sin ILV son predictores de recaída vaginal. La diseminación linfática es más probable cuando hay afectación del estroma cervical y hay ganglios linfáticos positivos. La invasión profunda del miometrio es el factor más importante para la diseminación hematológica. Por último, la vía peritoneal es más probable en la enfermedad en estadio IV o en la enfermedad en estadio II-III con dos o más de los siguientes elementos: invasión cervical, citología peritoneal positiva, ganglios linfáticos positivos e histología no endometriode [81, 82].

## 1.6. Diagnóstico y elaboración

No se dispone de una prueba de cribado validada para el carcinoma de endometrio [47, 77]. Alrededor del 90% de las pacientes con carcinoma de endometrio presentan un sangrado vaginal anormal, sobre todo en el periodo posmenopáusico.

El primer paso en la vía diagnóstica debe ser la medición del grosor del endometrio mediante ultrasonografía vaginal, utilizando un punto de corte de 3 mm [83], seguido de una muestra del endometrio. La biopsia endometrial generalmente se realiza en el consultorio. Independientemente del dispositivo utilizado para la toma de muestras endometriales, es una técnica muy sensible (> 90 %) con una tasa de falsos negativos de alrededor del 10 % [84]. Una biopsia endometrial negativa o no concluyente en una paciente sintomática debe ir seguida de una legrado bajo anestesia. Si la paciente tiene una hemorragia persistente o recurrente no diagnosticada, debe realizarse una histeroscopia para evaluar el endometrio [77].

El informe de la biopsia endometrial incluye siempre el tipo y el grado histopatológico del tumor. Tras el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento deben planificarse en una reunión multidisciplinar por un comité de tumores y basarse en un conocimiento exhaustivo y preciso de los factores pronósticos y predictivos del resultado, la morbilidad y la calidad de vida.

El estudio preoperatorio requerido para lograr toda esa información incluye antecedentes familiares, evaluación personal de comorbilidades, examen clínico que incluye examen pélvico y una ecografía transvaginal (ETV) o transrectal experta o una Resonancia magnética (RM) pélvica [40]. Así pues, la estadificación y el tratamiento dependen del riesgo de que la enfermedad persista o reaparezca tras la terapia quirúrgica. Estos factores de riesgo clasifican el cáncer de endometrio en los grupos de riesgo pronóstico antes mencionados.

Aparte de la clasificación molecular, el tipo histopatológico, el grado, la invasión miometrial y la ILV han ganado una posición prominente en los sistemas de estratificación del riesgo del cáncer de endometrio. No existe una definición consensuada de ILV en la literatura. En las directrices europeas, la ILV focal se define por la presencia de un único foco alrededor del tumor, y la ILV sustancial se define como la disposición multifocal o difusa de la ILV o la presencia de células tumorales en cinco o más espacios linfovascuales [40]. Sin embargo, dada la importancia pronóstica de un sistema reproducible de tres niveles, las recomendaciones apoyan la aplicación de este sistema de clasificación de la ILV en la práctica clínica habitual [85, 86].

Bosse et al. propusieron el siguiente sistema de ILV de tres niveles que tuvo el mayor impacto en el riesgo de metástasis a distancia (HR 4,5, IC 95% 2,4-8,5) [71]:

- 1) Ausente: sin ILV
- 2) Focal: alrededor del tumor se reconoció un foco único que constaba de 1 o 2 vasos
- 3) Sustancial: ILV difusa o multifocal ( $\geq 3$  vasos implicados) reconocida alrededor del tumor o ILV masiva reconocida en el miometrio con un crecimiento en forma de aerosol, independientemente del grado de invasión del miometrio. En el análisis multivariante de este estudio, la presencia de un ILV sustancial fue el factor pronóstico más importante para la recidiva regional pélvica (HR 6,2, 95% CI 2,4-16), la metástasis a distancia (HR 3,6, 95% CI 1,9-6,8) y la supervivencia global (HR 2,0, 95% CI 1,3-3,1).

## Radiología

A pesar de las características patológicas tradicionales, como el tipo histopatológico, el grado, y el ILV, las principales características del cáncer de endometrio que deben ser estadificadas preoperatoriamente son: la profundidad de la invasión del miometrio, la afectación del estroma cervical y la metástasis en los ganglios linfáticos. Las técnicas basadas en la RM tienen una alta sensibilidad y especificidad en la evaluación de estos factores [87]. La ecografía transvaginal (ETV) es una técnica segura, de bajo coste y ampliamente disponible, con un rendimiento diagnóstico similar al de la RM para detectar la invasión del miometrio. En un metaanálisis de ocho artículos publicados entre enero de 1989 y enero de 2017, la RM mostró una mejor sensibilidad que la ETV para detectar la invasión profunda del miometrio en mujeres con cáncer de endometrio. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P = 0,314$ ). La ETV y la RM muestran una baja heterogeneidad para la sensibilidad, pero una alta heterogeneidad para la especificidad [88]. Una revisión posterior de 314 mujeres con cáncer de endometrio que se sometieron a una RM preoperatoria y a una ETV tridimensional (3D) antes de la cirugía no identificó diferencias significativas en la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y la precisión entre las modalidades en el diagnóstico de invasión miometrial y afectación cervical. Además, la sensibilidad de la RM combinada y la 3D-ETV fue mayor que la de cualquier otro método individual ( $P < 0,05$ ) para evaluar ambas características [89].

La ecografía es operador dependiente, además de los errores en la técnica, la calidad del equipo y las limitaciones en la experiencia del operador son factores que pueden

llevar a interpretaciones y diagnósticos erróneos. Por lo tanto, la recomendación es que la evaluación ecográfica preoperatoria de la invasión profunda del miometrio y del estroma cervical en el cáncer endometrial sea realizada por un ecografista experto. A pesar de su mayor coste, la RM presenta ventajas útiles en el contexto técnico y por las imágenes estandarizadas que produce, un factor que aumenta la precisión del método.

Para evaluar la diseminación de la enfermedad (ovárica, ganglionar, peritoneal, etc.) y excluir otros focos de metástasis, en función del riesgo clínico y patológico, se realizan pruebas adicionales. Deben considerarse modalidades de imagen como la tomografía computarizada (TC) torácica, abdominal y pélvica o la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) [90].

## 1.7. Tratamiento Quirúrgico y Estadificación

La cirugía es la piedra angular del tratamiento inicial del cáncer de endometrio y la estadificación se basa en la evaluación anatomopatológica de la muestra después de la cirugía. Se sugiere la estadificación quirúrgica de los ganglios linfáticos para recopilar los datos patológicos y pronósticos completos que se utilizarán para tomar decisiones con respecto a la terapia adyuvante. Como principio general, el carcinoma endometrial debe extirparse en bloque para optimizar los resultados. La preservación de los ovarios en las mujeres premenopáusicas es la recomendación europea estándar. La citología peritoneal positiva no forma parte de la estadificación FIGO, pero se correlaciona con factores de mal pronóstico y mala supervivencia. La cirugía mínimamente invasiva (CMI) es el abordaje preferido cuando es técnicamente factible y se considera una medida de calidad por la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos y el Colegio Americano de Cirujanos, incluyendo a las pacientes con carcinoma endometrial de alto riesgo [40, 91].

### Estado inicial

Alrededor del 75% de las pacientes con enfermedad en estadio I de la FIGO, la tasa de supervivencia global a los 5 años supera el 90% [92]. La NCCN [77] las considera pacientes con enfermedad limitada al útero. La recomendación general de las guías NCCN y ESGO-ESTRO-ESP es una histerectomía total con salpingooforectomía bilateral sin resección de la cúpula vaginal con estadificación quirúrgica y evaluación de los ganglios linfáticos.



Un ensayo controlado aleatorio que comparaba la histerectomía radical modificada (Piver-Rutledge clase II/Querleu tipo B) con la extrafascial estándar (Piver-Rutledge clase I/Querleu tipo A) en el carcinoma de endometrio en estadio I no mostró diferencias en el control locorregional ni en los resultados de supervivencia, por lo que la histerectomía extrafascial simple es la cirugía estándar [93].

Las estructuras intraperitoneales deben ser evaluadas cuidadosamente, y las áreas sospechosas deben ser biopsiadas. Se debe realizar una citología peritoneal. La estadificación de la omentectomía debe realizarse en el carcinoma seroso de endometrio en estadio clínico I, en el carcinosarcoma y en el carcinoma indiferenciado. Para las pacientes con estadificación quirúrgica incompleta y características intrauterinas de alto riesgo, a menudo se recomienda la imagen o la re-estadificación [40, 77].

El valor diagnóstico de la linfadenectomía no es objeto de discusión debido a la importante influencia del estado de los ganglios linfáticos en los patrones de recidiva y en el pronóstico general de las pacientes con cáncer de endometrio. Por el contrario, el posible papel terapéutico de la disección ganglionar ha sido ampliamente cuestionado. Sin embargo, la estadificación quirúrgica en pacientes con carcinoma de endometrio confinado en el útero proporciona información pronóstica importante que puede modificar las decisiones de tratamiento [94, 95].

La biopsia del ganglio centinela (GC) es una alternativa aceptada a la disección de los ganglios linfáticos para su estadificación y, si se realiza de acuerdo con los estándares aceptados, para confirmar el pN0 en el cáncer de endometrio en estadio inicial [96]. El mapeo del GC junto con la ultraestadificación aumenta la tasa de ganglios verdaderos positivos con bajas tasas de falsos negativos en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo en estadio inicial [97] [98]. Un peor pronóstico se asocia a la presencia de micrometástasis ganglionares, especialmente en pacientes que no reciben tratamiento adyuvante [99].

Los ganglios linfáticos con células tumorales aisladas deben informarse claramente, aunque no hay evidencia de que su presencia tenga un impacto en el pronóstico y, al igual que en otros sitios tumorales, el estadio sería pN0 (i+). En el cáncer de endometrio, cuando se detectan células tumorales aisladas en ausencia de macro metástasis y micrometástasis, el estadio de los ganglios linfáticos se denomina pN0(i+) [100].

## Técnica GC

Los resultados del estudio FILM [101] sirvieron de base para una solicitud a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en sus siglas en inglés) para el uso en etiqueta de la inyección intersticial de verde de indocianina (ICG) combinada con imágenes de infrarrojo cercano para el mapeo linfático. Fue el primer ensayo prospectivo, aleatorizado, de fase 3, multicéntrico, de no inferioridad que demostró que la ICG mejoraba las tasas de identificación de los GC (74% de detección de al menos un GC con tinte azul de isosulfán en comparación con el 96% con ICG; 31% de tasa de GC bilaterales con azul de isosulfán en comparación con el 78% con ICG).

El abordaje más utilizado es la técnica de dos inyecciones, que a menudo se prefiere a las opciones de inyección en cuatro cuadrantes. Después de la anestesia general, se inyecta en la profundidad del cuello uterino (1-2 cm) y en la superficie (2-3 mm, submucosa cervical) a las 3 y a las 9 horas, para un total de cuatro inyecciones [91]. Los cirujanos deben evitar la extravasación del ICG mediante una técnica meticulosa. Los troncos linfáticos del cuerpo uterino suelen cruzar la arteria umbilical obliterada y la localización más común de la biopsia del GC pélvico es medial al iliaco externo, ventral al hipogástrico, o en la parte superior de la región del obturador. La técnica quirúrgica consiste en abrir el retroperitoneo y buscar el ganglio linfático activando el botón de luz de infrarrojos. Los cirujanos pueden alternar entre los distintos modos de luz tantas veces como sea necesario.

Un estudio diseñado para evaluar el impacto de las diferentes dosis de ICG (dosis alta: 5 mg/ml y un volumen de 8 ml; dosis baja: 1,25 mg/ml y un volumen de 4ml) en el mapeo del GC en el cáncer de endometrio, los autores descubrieron que una mayor concentración y volumen de ICG se asociaba a un mayor número de ganglios linfáticos recuperados pero no a una mayor detección bilateral [102]. La clave del éxito del mapeo del GC es la adhesión a un algoritmo de GC. La incorporación de un algoritmo de mapeo del GC reduce la tasa de falsos negativos al 2% [103]. Una tasa razonable de detección de GC varía de una práctica a otra, pero se desea una tasa de detección del 80%-90% o superior [104]. El mapeo del GC para el cáncer de endometrio se ha convertido en un estándar de atención establecido en muchos centros de todo el mundo. El aumento de la experiencia de los cirujanos y la adhesión al algoritmo del GC han llevado a tasas de detección  $\geq 90\%$ , así como a una disminución de las tasas de falsos negativos [105].

Si la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos se reporta ya sea por congelación del GC o por la patología final, se puede considerar la estadificación paraaórtica, ya sea por imagen (con todas las limitaciones de las modalidades de imagen) o por cirugía.

La estadificación paraaórtica puede realizarse quirúrgicamente o por imagen, en los casos que los ganglios pélvicos resulten afectados. Además, los ganglios linfáticos agrandados o sospechosos deben extirparse para descartar enfermedad ganglionar metastásica.

En manos de cirujanos experimentados, el mapeo del GC también puede ser utilizado en las pacientes diagnosticadas con cáncer de endometrio de alto riesgo. Cuatro ensayos de cohortes prospectivos han demostrado que aplicando un algoritmo de GC en carcinomas de endometrio de alto riesgo se consigue una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para detectar metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos [101, 106-108].

En este contexto, el algoritmo de GC exclusivamente pélvico aplicado en el ensayo SHREC, dedicado a cáncer de endometrio de alto riesgo, demostró una sensibilidad del 100% para identificar las metástasis de los ganglios linfáticos pélvicos principalmente debido a una tasa de mapeo bilateral del 95% y una sensibilidad del 98% del algoritmo GC con ICG.

Por lo tanto, los cirujanos experimentados podrían excluir la afectación ganglionar global en el 99% de los casos y, por lo tanto, sustituir con seguridad una linfadenectomía completa en el cáncer de endometrio de alto riesgo [109].

### Afectación cervical presunta o macroscópica

Esta es una de las categorías que las directrices de la NCCN utilizan para diseñar el tratamiento. Si la biopsia cervical o la RM son negativas, se supone que la enfermedad se limita al útero y se trata como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, no siempre es fácil distinguir el carcinoma cervical primario del carcinoma endometrial en estadio II. Por lo tanto, para las pacientes operables con afectación cervical, se recomienda la histerectomía radical o radical modificada, junto con la salpingo-ooforectomía bilateral, la citología (lavado peritoneal) y la disección de los ganglios linfáticos si está indicada. Alternativamente, la paciente puede someterse a radioterapia de haz externo y braquiterapia seguida de la cirugía [77].

## Enfermedad en estado avanzado

Se debe considerar la reducción quirúrgica del tumor, incluidos los ganglios linfáticos agrandados, cuando sea factible la resección macroscópica completa, equilibrando una morbilidad y una calidad de vida aceptables. Si la cirugía inicial no es factible o aceptable, debe indicarse una terapia sistémica primaria. No se debe realizar una linfadenectomía pélvica y paraaórtica completa y sistemática de los ganglios linfáticos no sospechosos porque no hay evidencia de un impacto terapéutico. Sin embargo, los ganglios linfáticos agrandados sospechosos deben extirparse si es posible una resección completa. Las terapias sistémicas si se recomiendan para estas etapas avanzadas del carcinoma de endometrio de alto riesgo para reducir el riesgo de metástasis a distancia en pacientes con afectación de los ganglios linfáticos con o sin radioterapia [40]. Por lo tanto, la enfermedad residual de los ganglios linfáticos puede tratarse con radioterapia, evitando la linfadenectomía sistemática para disminuir las complicaciones linfáticas perioperatorias y postoperatorias [110, 111]

## Tratamiento adyuvante

Como se ha mencionado anteriormente, el 75% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen la enfermedad en estadio I de FIGO, y las tasas de supervivencia global a 5 años superan el 90% y no requieren terapia adyuvante [28]. Las pacientes con enfermedad en fase inicial, pero de alto riesgo tienen un riesgo mayor de recidiva. Dos grandes estudios prospectivos, el ensayo Gynecologic Oncology Group (GOG)-249 y PORTEC-3 (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer 3), no mostraron una ventaja de supervivencia para ninguna estrategia sobre la irradiación pélvica en este subgrupo de pacientes [112].

Un importante avance reciente ha sido la reducción del tratamiento en el subgrupo de alto riesgo intermedio y el cambio de la radioterapia de toda la pelvis a la braquiterapia vaginal o a la vigilancia en este subgrupo, ya que múltiples estudios han demostrado que el tratamiento adyuvante no beneficia a la supervivencia de estas pacientes [113]. Teniendo en cuenta la importancia de la desescalada del tratamiento, el perfil molecular y los grupos de riesgo pronóstico basados en las características moleculares dan la oportunidad de optimizar la atención y evitar el sobretratamiento. En algunos subgrupos de pacientes con cáncer de endometrio se puede desescalar el tratamiento adyuvante. Por ejemplo, en el subgrupo POLEmut, que tiene resultados favorables, los estudios retrospectivos han descubierto que omitir el tratamiento adyuvante es seguro [114]. Dos ensayos clínicos prospectivos, PORTEC-4 y TAPER, están en curso para

evaluar esta cuestión. Además, la clasificación molecular ha llevado a explorar nuevos tratamientos, como los inhibidores de puntos de control (checkpoint inhibitors). Los ensayos clínicos pueden refinar la estratificación del riesgo de cáncer de endometrio para desescalar el tratamiento adyuvante y mejorar el cuidado de estas pacientes.

## Enfermedad avanzada

El tratamiento de primera línea para las mujeres con carcinoma endometrial avanzado es la quimioterapia a base de platino más un taxano. Las recomendaciones de la NCCN prefieren carboplatino (objetivo de área bajo la curva [AUC] 5-6) más paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) en un ciclo de 21 días. Otros regímenes posibles son el carboplatino y el paclitaxel con bevacizumab, el carboplatino y el docetaxel, el cisplatino y la doxorubicina, o diversos agentes recomendados utilizados como monoterapia en función de los factores individuales del paciente [77]. Sin embargo, no hay consenso sobre el tratamiento estándar de las mujeres con cáncer de endometrio avanzado tras el fracaso de la quimioterapia con platino. Las modalidades adyuvantes incluyen la quimioterapia, la radioterapia, la quimiorradioterapia, los agentes anti angiogénicos, los inhibidores del punto de control inmunitario y los agentes multidiaria.

Actualmente, la evaluación del estado del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP), el análisis MSI, la evaluación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la secuenciación de próxima generación para identificar las mutaciones somáticas pueden proporcionar información útil para tratar a las pacientes con mayor precisión o potencialmente inscribirlas en un ensayo clínico. Para las pacientes con carcinomas serosos uterinos que sobre expresan HER2, el trastuzumab añadido al carboplatino y al paclitaxel ha demostrado que prolonga la supervivencia sin progresión [115].

En mayo de 2017, la FDA aprobó el pembrolizumab como agente único para pacientes con cáncer de endometrio de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) /MMRd que no han respondido al tratamiento sistémico. En septiembre de 2019, la FDA aprobó el pembrolizumab y el lenvatinib para las mujeres que no son MSI-H o que son MMR competentes. Esta aprobación se basó en el estudio 111 de KEYNOTE-146, un ensayo de fase Ib/II de un solo brazo con lenvatinib y pembrolizumab. Esta combinación se asoció con una tasa de respuesta objetiva del 39,5 % en pacientes con cáncer de endometrio tratado previamente (independientemente del estado de MMR) [116].

El ensayo KEYNOTE-775/Study 309 evaluó pembrolizumab en combinación con lenvatinib en comparación con el tratamiento de elección del médico (quimioterapia con paclitaxel o doxorubicina). La supervivencia sin progresión, la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva mejoraron significativamente en el nuevo brazo de combinación en comparación con el tratamiento de elección del médico [117, 118].

Varios ensayos en curso diseñados para comparar la eficacia y la seguridad de pembrolizumab de primera línea más lenvatinib frente a paclitaxel más carboplatino (ENGOT-en9/LEAP-001) o para diferentes combinaciones como la quimioterapia con pembrolizumab (ENGOT-EN11/NRG GY018) y quimioterapia con atezolizumab (AtTEnd ENGOT-EN7) y otros definirán el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitarios en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado/metastásico.

También existen interesantes combinaciones de inmunoterapias e inhibidores de tirosina quinasa, así como agentes dirigidos a otros objetivos. El adavosertib es un tratamiento anticanceroso relativamente nuevo que se dirige a WEE1, una proteína tirosina quinasa que interviene en los puntos de control del ciclo celular. La inhibición de esta proteína desestabiliza las estructuras de replicación del ADN, lo que en última instancia provoca daños celulares letales. Los cánceres con mutaciones en el gen TP53, como el carcinoma seroso uterino, pueden ser más propensos a responder a la inhibición de WEE1. Las terapias dirigidas, como los inhibidores de la ADP-ribosa polimerasa (PARP) y la inmunoterapia como los inhibidores del punto de control de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) /ligando de muerte programada 1 (PD-L1), tienen el potencial de ser eficaces contra subtipos específicos de cáncer de endometrio [119]. El cáncer de endometrio presenta con frecuencia mutaciones en PTEN y TP53, indirectamente implicadas en la vía de recombinación homóloga del ADN. Los inhibidores de PARP tienen un papel beneficioso en los cánceres con un defecto en el sistema de recombinación homóloga del ADN, independientemente del estado de la mutación BRCA. Por lo que varios estudios in vivo e in vitro han investigado la eficacia de los inhibidores de la PARP en el cáncer de endometrio, mostrando resultados prometedores [120].

## Tratamiento hormonal

Para mujeres con cáncer de endometrio endometrioides recurrentes o avanzados que son de grado 1 o 2, de progresión lenta, y con RE y RP positivos o negativos, el tratamiento con agentes hormonales ha sido una opción. Generalmente se recomiendan los progestágenos, acetato de medroxiprogesterona 200 mg o acetato de megestrol 160 mg. Las alternativas son los inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant [121][40]. La terapia hormonal se reserva para mujeres con un estado funcional más limitado, para el tratamiento de segunda o tercera línea, o para el tratamiento de primera línea de pacientes no seleccionadas con tumores endometrioides recurrentes o persistentes no aptos para cirugía o radioterapia, con tasas de respuesta de 25 % y supervivencia libre de progresión de 3 meses [47].

La clasificación de grupos de riesgo pronóstico propuesta tanto cuando las características moleculares son conocidas o desconocidas son cruciales para recomendar el tratamiento adyuvante para las pacientes con cáncer de endometrio (Tabla 5).

**Tabla 5.** Recomendaciones para el tratamiento adyuvante según las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica, la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología y la Sociedad Europea de Patología (ESGO-ESTRO-ESP) (adaptadas de Concin et al. 2021)

	EARLY STAGE DISEASE
<b>BAJO RIESGO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento adyuvante no esta recomendado.</li> <li>• Si la clasificacion molecular es conocida:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para pacientes con estadio I-II, bajo riesgo basados la mutacion POLE: el tratamiento adyuvante puede moitirse.</li> <li>- Para los pacientes estadio III-IV con la mutacion POLE sin tratamiento adyuvante, no hay resultados oncologicos disponibles en este contexto.</li> </ul> </li> </ul>
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La braquiterapia puede ser recomendada para disminuir las recurrencias vaginales.</li> <li>• Se puede considerar no tratar con braquiterapia, especialmente en pacientes menores de 60 años.</li> <li>• Para los tumores p53 confinados a un polipo o sin invasion miometrial, la terapia adyuvante generalmente no se recomienda.</li> </ul>
<b>ALTO-INTER-MEDIO RIESGO (pNO TRAS ESTADIFICACION GANGLIONAR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La braquiterapia puede ser recomendada para disminuir las recurrencias vaginales.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- La Radioterapia puede ser considerada si ILV extensa y/o estadio II.</li> <li>- Se puede considerar Quimioterapia adyuvante: si ILV extensa y/o alto grado.</li> </ul> </li> </ul>
<b>ALTO-INTERMEDIO RIESGO (cNO/pNx (estadificacion ganglionar no realizada)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La radioterapia se recomienda, especialmente si ILV extensa y/o alto grado.</li> <li>• Se puede considerar quimioterapia adyuvante adicional , especialmente si si ILV extensa y/o alto grado.</li> <li>• Braquiterapia adyuvante sola puede ser considerada si ILV negativa y alto grado y para carcinomas endometrioides grado 1 estadio II.</li> </ul>
<b>ALTO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se reocmienda la radioterapia con quimioterapia concurrente y adyuvante o como alternativa, secuencial.</li> <li>• La quimioterapia sola es una opcion alternativa.</li> <li>• Los carcinosarcomas deben ser tratas como carcinomas de alto grado y no como sarcomas.</li> </ul>

(\*). Cuando la clasificación molecular es conocida, POLEmut y p53abn con invasión miometrial tienen recomendaciones específicas (ver recomendaciones respectivas para bajo y alto riesgo).



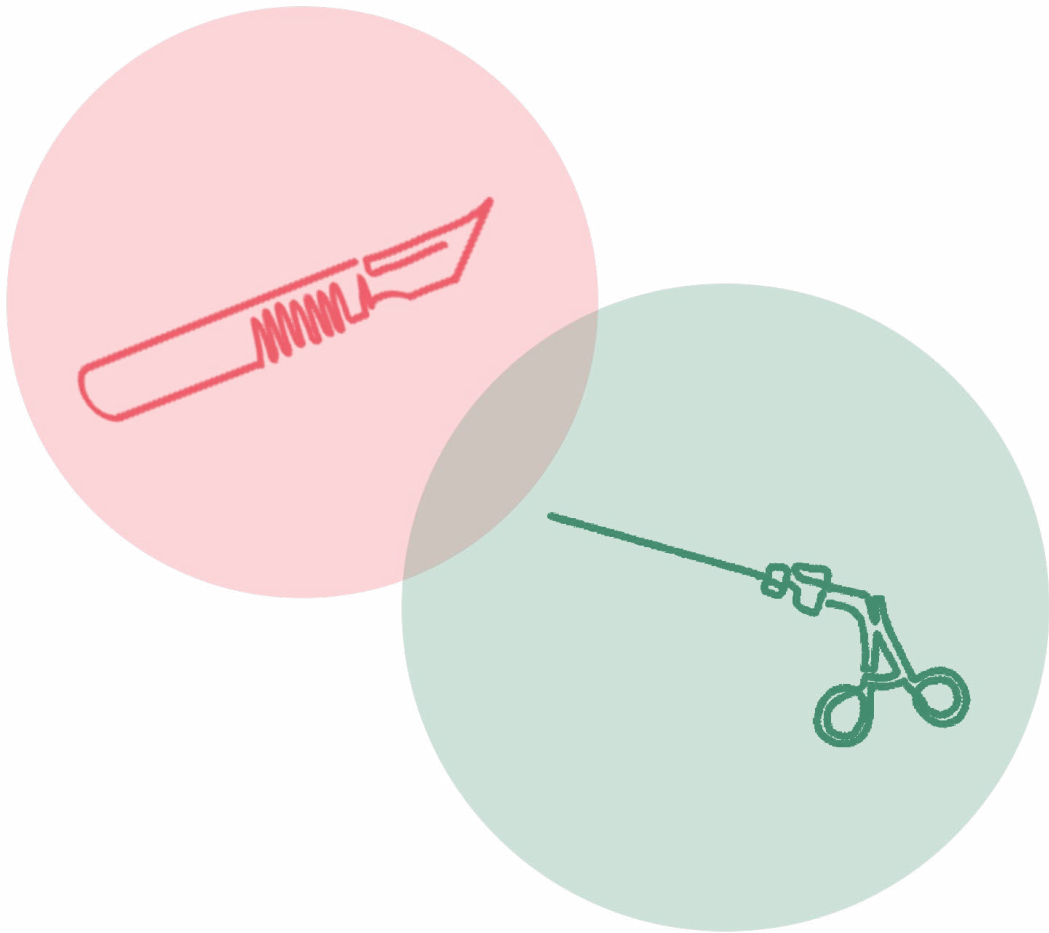
	ADVANCED STAGE DISEASE
Si citorreducción primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia + radioterapia + braquiterapia independientemente de la histología</li> </ul>
Tumor irreseccable debido a la extensión de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia definitiva con braquiterapia (braquiterapia guiada por imagen es recomendada para aplicar un boost intrauterino, parametrial o vaginal). La quimioterapia debe ser considerada después de la radioterapia definitiva.</li> <li>• La neoadyuvancia para valorar tratamiento quirúrgico o radioterápico según respuesta.</li> </ul>
Ganglios linfáticos residuales pélvicos o paraaórticos tras cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinación de quimioterapia y radioterapia sobre los ganglios pélvicos y paraaórticos.</li> <li>• Otra opción: quimioterapia.</li> </ul>
Enfermedad pélvica residual (márgenes positivos pélvicos, enfermedad vaginal, enfermedad en pared pélvica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimio (radioterapia) pélvica seguida de quimioterapia</li> <li>• Quimioterapia adyuvante seguida de radioterapia en la pelvis (los ganglios paraaórticos pueden considerarse).</li> </ul>

RHE, radioterapia de haz externo; ILV, invasión del espacio linfovascular; p53abn, p53 anormal



# 2

## JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS





## 2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Las directrices actuales de la NCCN y de la ESGO-ESTRO-ESP indican que la CMI es la técnica preferida para el tratamiento del carcinoma de endometrio de bajo y alto riesgo, siempre que sea posible. Estas recomendaciones han conducido al uso generalizado de un abordaje mínimamente invasivo para el cáncer de endometrio de alto riesgo. Sin embargo, hay una escasez de ensayos prospectivos y aleatorizados con la potencia adecuada que evalúen los resultados de supervivencia en la población de alto riesgo (no endometriode y endometriode G3).

Dos ensayos aleatorios [122, 123] y una revisión Cochrane actualizada [124] que incluyen pacientes con cáncer de endometrio en fase inicial, han demostrado que la histerectomía laparoscópica se asocia a una menor pérdida de sangre intraoperatoria y a una menor duración de la estancia hospitalaria. No hubo diferencias significativas en muerte perioperatoria, complicaciones postoperatorias graves, riesgo de muerte y riesgo de recidiva entre los grupos laparoscópico y laparotómico en estos estudios. Sin embargo, estos estudios se centraron en el cáncer de endometrio tipo 1 (endometriode) en lugar del tipo 2 (de alto riesgo). De manera similar, dos estudios de cohortes retrospectivos focalizados en el cáncer de endometrio de alto riesgo no mostraron ninguna asociación entre el método quirúrgico y la supervivencia [127]. Además, una revisión reciente [128] sugiere que una combinación de CMI y mapeo del GC puede realizarse con seguridad en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la eficacia oncológica y la seguridad de la CMI en términos de resultados de supervivencia en pacientes de alto riesgo aún no se ha determinado a partir de estudios amplios centrados en esta población y que evalúen exclusivamente los resultados oncológicos.

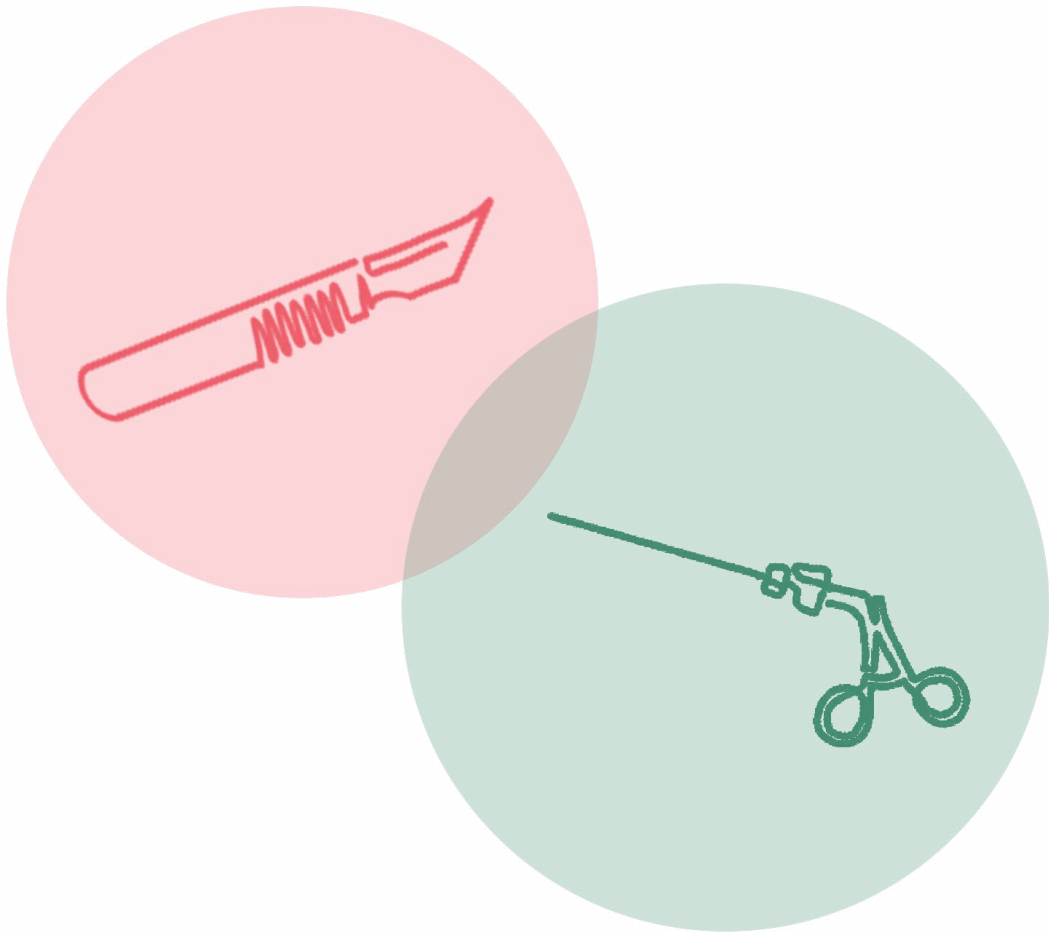
En la literatura encontramos, a Monterossi et al. [126] que mostraron, en un subanálisis de pacientes con enfermedad en estadio IIIc de FIGO, una mejor supervivencia global cuando se realizaba una cirugía abierta en comparación con la CMI. Otro estudio retrospectivo con 801 pacientes analizó los resultados de supervivencia basados en la clasificación de los factores de riesgo, donde en la cohorte de alto riesgo, el grupo laparoscópico había mejorado la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el grupo laparotómico [129]. El grupo GOG estaba preocupado por el posible aumento de la tasa de recurrencia del cáncer de endometrio debido al incremento del uso de la laparoscopia. Así, el estudio GOG LAP2

fue modificado para evaluar la no inferioridad de las tasas de recurrencia entre los dos abordajes quirúrgicos. Y en contra de lo esperado, no demostró la no inferioridad estadística [130].

Una publicación de Ramírez et al. [131] en la que se comparaba la cirugía abierta con la histerectomía radical mínimamente invasiva en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino demostró tasas más elevadas de recidiva locorregional y mortalidad en las pacientes sometidas a histerectomía radical mínimamente invasiva en comparación con la cirugía abierta. Por lo que los resultados inesperados de ese ensayo suscitaron aún más preocupación por el impacto del abordaje quirúrgico en los resultados oncológicos de las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo. Por lo tanto, nos propusimos evaluar el impacto de la CMI (histerectomía laparoscópica o asistida por robot) frente a la cirugía abierta en el riesgo de supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y las tasas de recurrencia en pacientes diagnosticadas con cáncer de endometrio de alto riesgo.

# 3

## HIPÓTESIS







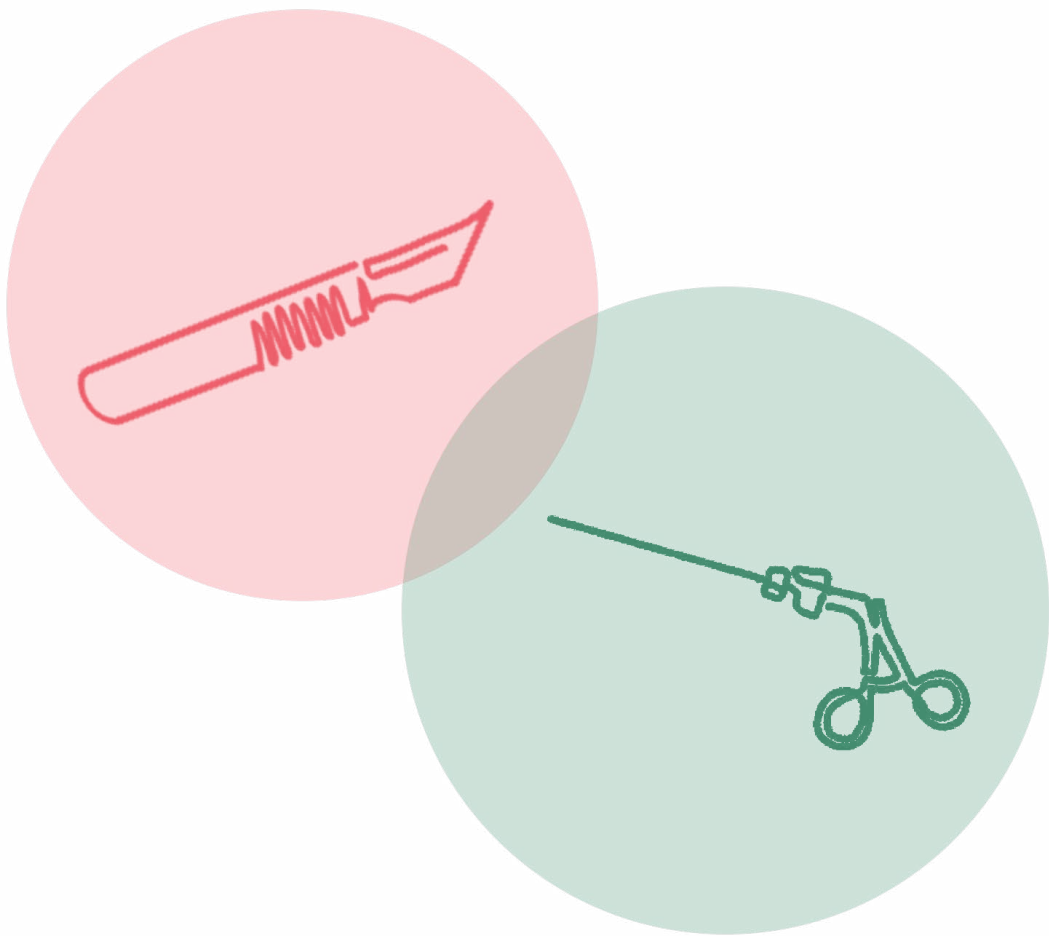
## 3. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis consiste en que la CMI aumenta el riesgo de recidiva en las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio de alto riesgo (endometrioide de grado 3, seroso papilar, de células claras, carcinoma indiferenciado o carcinosarcoma). De confirmarse esta hipótesis, podría tener un impacto clínico en el tratamiento de estas pacientes.



# 4

## OBJETIVOS





## 4. OBJETIVOS

El objetivo de este ensayo es informar sobre la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, y las tasas de recidiva en mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo, comparando CMI con cirugía abierta.

### Objetivo primario

El objetivo principal es comparar la supervivencia libre de enfermedad entre pacientes con carcinoma endometriode de grado 3, seroso papilar, de células claras, indiferenciado o carcinosarcoma que se sometieron a CMI frente a cirugía abdominal abierta.

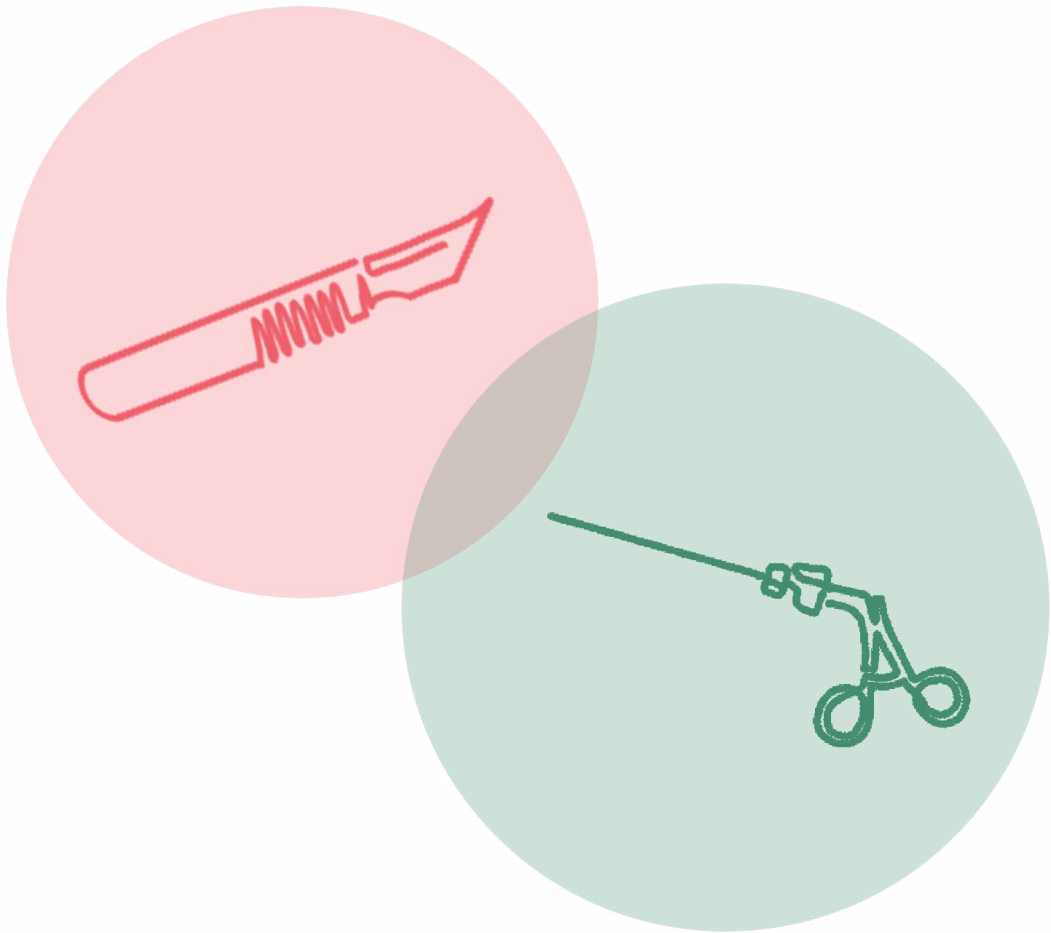
### Objetivos secundarios

Hay seis objetivos secundarios:

- Comparar la supervivencia global de las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo tras someterse a una cirugía abierta o a una CMI.
- Evaluar las tasas de recurrencia en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo después de someterse a una cirugía abierta o a una CMI.
- Evaluar las tasas de complicaciones (a corto plazo definidas como < 30 días) en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo después de someterse a cirugía abierta o CMI.
- Evaluar la tasa de mapeo del GC entre las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo después de someterse a una cirugía abierta o CMI.
- Comparar los sitios y patrones de recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo después de someterse a una cirugía abierta o CMI.
- Determinar el tipo y frecuencia del tratamiento adyuvante.



# 5 MÉTODOS







# 5. MÉTODOS

## 5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo que se sometieron a histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral y estadificación entre enero de 1999 y junio de 2016 en el MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) y la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota). Este estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de cada centro (PA20200331 en el MD Anderson Cancer Center y 19-003305 en la Mayo Clinic).

## 5.2. Criterios de inclusión y exclusión

Las pacientes eran elegibles si tenían cáncer de endometrio de alto riesgo en la patología final con cualquier grado de invasión miometrial, enfermedad a distancia limitada a los ganglios linfáticos en la región pélvica o paraaórtica, e información de seguimiento disponible durante al menos 3 meses. El cáncer de endometrio de alto riesgo se definió como cualquier clínico estadio clínico IB-III ( FIGO 2009 ) grado 3 endometrioides o cualquier carcinoma seroso estadio I-III ( FIGO 2009 ) de histología serosa sola y también mixta con componente seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma o histología mixta.

Las pacientes eran elegibles si había datos quirúrgicos documentados incluyendo el abordaje quirúrgico, la duración de la cirugía, el tipo de colpotomía, el uso de manipulador uterino, la pérdida de sangre estimada, las conversiones, las complicaciones intraoperatorias y la duración de la hospitalización.

El grupo de CMI incluía: cirugía laparoscópica, cirugía asistida por robot, una combinación de estas, y también dos pacientes que se sometieron a una histerectomía vaginal asistida por laparoscopia (una en cada hospital). Para la inclusión se requería la confirmación histopatológica postoperatoria de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron: histología endometrioides de grado 1 o 2, o estadio IA de grado 3 en la patología final;

enfermedad a distancia o parenquimatosa distinta de los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos; antecedentes de radioterapia abdominal o pélvica; antecedentes de quimioterapia en los 5 años anteriores al diagnóstico del cáncer de endometrio; cirugías realizadas fuera del MD Anderson Cancer Center o de la Clínica Mayo histerectomías vaginales; y falta de documentación del tratamiento adyuvante.

### 5.3. Recopilación de datos

Los datos se recopilaron de forma retrospectiva y se gestionaron mediante una base de datos Research Electronic Data Capture (REDCap; Harris et al. 2009) alojada en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas. REDCap es una novedosa metodología de flujo de trabajo y una solución de software diseñada para el rápido desarrollo y despliegue de herramientas de captura de datos electrónicos para apoyar la investigación clínica y traslacional. El proyecto REDCap fue desarrollado para proporcionar a los equipos de investigación científica herramientas intuitivas y reutilizables para recoger, almacenar y difundir datos de investigación clínica y traslacional específicos de cada proyecto.

Los pasos que se siguieron al iniciar el proyecto fueron: determinar la configuración principal del proyecto, diseñar los instrumentos de recogida de datos, definir los eventos y los instrumentos designados para ellos, habilitar los módulos opcionales y las personalizaciones, configurar los marcadores del proyecto, establecer los derechos y permisos de los usuarios y pasar el proyecto a estado de producción. El proyecto se puso en estado de desarrollo, lo que nos permitió editar el proyecto y probarlo antes de recoger datos reales. Después de la prueba, el proyecto se movió al estado de producción, y ya es posible la edición.

Una de las herramientas más útiles es la exportación de los datos y la creación de informes en varios formatos (como Microsoft Excel). Otra herramienta a nivel de seguridad para los proyectos consiste en que puede ayudar a los investigadores a cumplir con los requisitos de seguridad de los datos de la junta de revisión institucional es que REDCap permite al administrador principal de un proyecto asignar derechos específicos a los individuos para acceder a los datos.

Los datos de las respectivas instituciones fueron introducidos por Blanca Segarra-Vidal (MDAnderson Cancer Center) y Vladimir Student (Mayo Clinic). La cirugía en ambos centros incluyó la histerectomía total y la evaluación de los ganglios linfáticos. Las pacientes de la cohorte de GC siguieron el algoritmo de GC, que

requiere la realización de una disección ganglionar específica del lado en caso de que falle el mapeo y la extirpación de cualquier nódulo sospechoso o groseramente agrandado independientemente del mapeo. Todas las pacientes se sometieron a una linfadenectomía de los ganglios linfáticos pélvicos, independientemente de que se realizara una evaluación del GC previamente. La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos se realizó a discreción del cirujano. A Las pacientes se les realizó el seguimiento cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses entre los años 3 a 5 después de completar el tratamiento con exámenes pélvicos rutinarios. Tan solo se obtuvieron imágenes y marcadores tumorales séricos si había sospecha de recurrencia.

## 5.4. Resultados

El resultado primario fue la supervivencia libre de enfermedad a los 2 y 5 años, que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención quirúrgica con/sin tratamiento adyuvante para el diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la fecha de la primera recidiva o la muerte por enfermedad. Las pacientes fueron censuradas en la última visita clínica en la que se sabía que estaban vivas y libres de enfermedad.

Los resultados secundarios incluían la supervivencia global, las tasas de recidiva, las tasas de complicaciones, la tasa de mapeo del GC, el tipo y la frecuencia del tratamiento adyuvante y los patrones de recidiva.

Se realizó un subanálisis para el grupo de la CMI, en el que se compararon los resultados de supervivencia y los días hasta la recurrencia en las pacientes en cuya cirugía se había utilizado un manipulador uterino con aquellas en cuya cirugía no se había utilizado este dispositivo. Las complicaciones postoperatorias se midieron como cualquier complicación de grado III (según la clasificación de Clavien-Dindo) que se produjera en los 30 días siguientes a la intervención.

Cualquier recidiva que no incluyera la cúpula vaginal, la pelvis, los ganglios linfáticos paraaórticos o el abdomen se consideró recidiva a distancia.

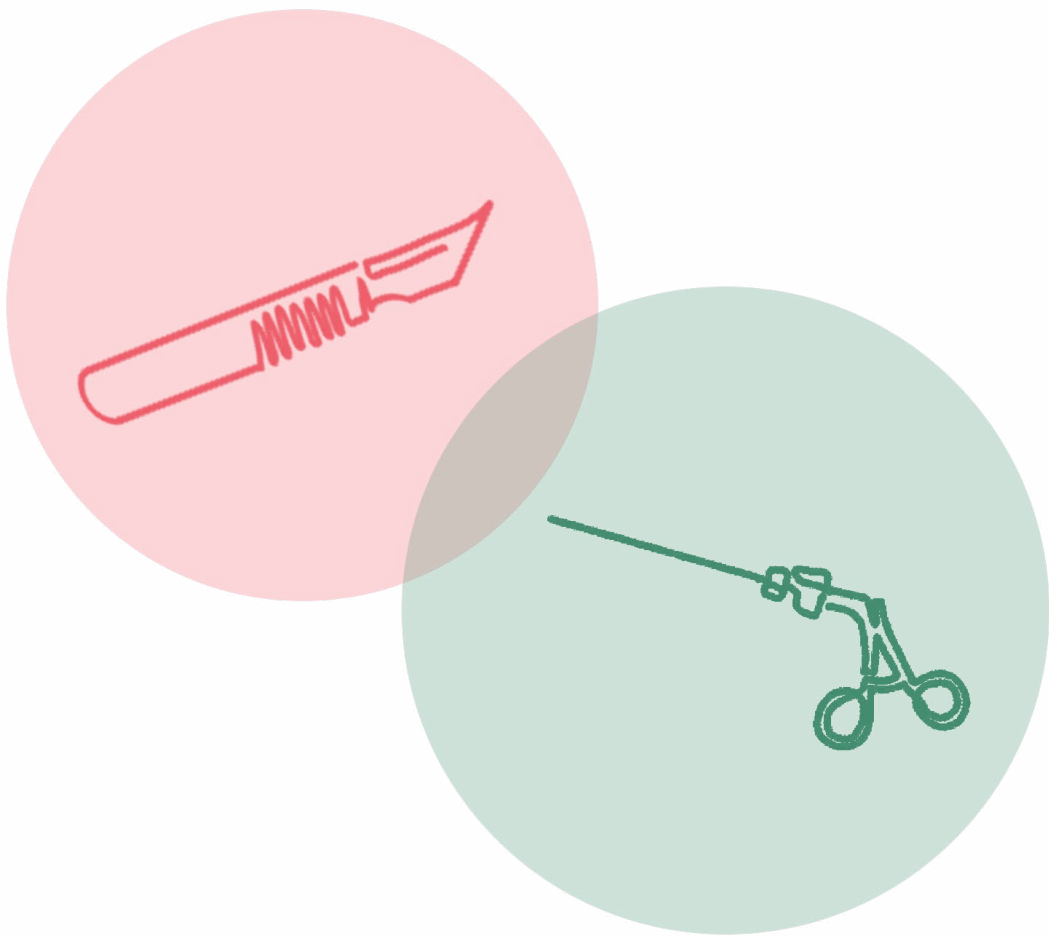
## 5.5. Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio inicial utilizando estadística descriptiva. Para el análisis de los datos cuantitativos se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) o la mediana con el rango intercuartil (IQR) en función de la distribución de los datos, que se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov [132]. Las variables cualitativas se describen con frecuencias absolutas y porcentajes. Las pacientes fueron categorizados a priori en dos grupos en función del abordaje quirúrgico (cirugía abierta frente a CMI). Todas las variables que alcanzaron significación estadística ( $P < 0,05$ ) en el análisis univariante se seleccionaron para estimar las puntuaciones de propensión, que incluían la clasificación FIGO 2009, la administración de quimioterapia adyuvante, la radioterapia pélvica, la braquiterapia, el mapeo linfático y la duración de la hospitalización. A continuación, se emparejaron las pacientes (1:1) utilizando el método del vecino más cercano sin reemplazo y un calibrador de 0,25 de la DE del logit de la puntuación de propensión estimada. Tras el ajuste de las covariables, las pacientes del grupo de CMI se emparejaron con las del grupo abierto.

Los resultados primarios se evaluaron mediante modelos de riesgo de Cox y análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. Además, estos resultados fueron comparados en diferentes momentos (2 y 5 años). Otros resultados secundarios se analizaron mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon para variables continuas asimétricas o la prueba de chi cuadrado para variables categóricas. También se investigó la influencia del uso de un manipulador uterino en los resultados oncológicos mediante la realización de análisis de subgrupos basados en el uso de un manipulador, carcinosarcoma, y el tipo de CMI (laparoscopia versus robótica).  $P < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron en Stata 14.0 (StataCorp, College Station)

# 6

## RESULTADOS





## 6. RESULTADOS

### 6.1. Selección y características de las pacientes

Se evaluaron un total de 851 pacientes. De estas, 626 pacientes fueron elegibles para su inclusión (196 del MD Anderson Cancer Center y 430 de mayo Clinic).

Hubo 263 (42%) pacientes en el grupo CMI y 363 (58%) en el grupo de cirugía abierta. La distribución del abordaje quirúrgico por institución fue la siguiente: 71,6% cirugía abierta versus 28,4 % CMI en Mayo Clinic y 65% cirugía abierta versus 35 % CMI en MD Anderson Cancer Center. De las pacientes sometidos a CMI, 134 (51,0%) fueron sometidos a laparoscopia y 129 (49,0%) a cirugía asistida por robot. El diagrama de flujo para la selección de pacientes se muestra en la Figura 20 y las características demográficas se resumen en la tabla 6. La edad media era de 67 años (IQR 60-74), y el IMC medio era de 30,5 kg/m<sup>2</sup> (IQR 25,5- 35,8). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al subtipo histológico y a la cirugía abdominal previa.

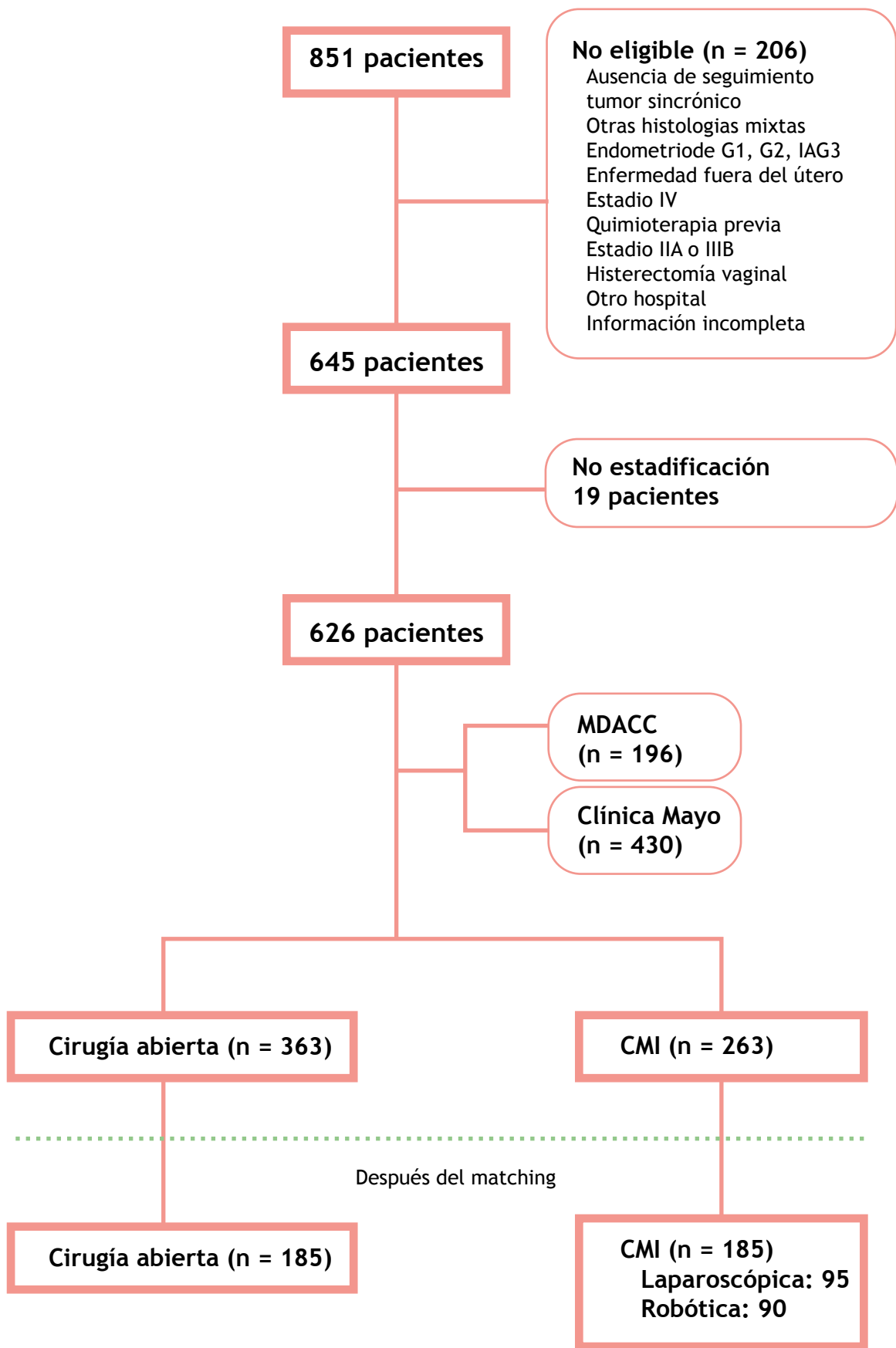


Figura 20. Diagrama de flujo de selección de pacientes. MDACC, Centro Oncológico MD Anderson



**Tabla 6.** Características demográficas iniciales de la cohorte no macheada

Variable	Total población (n = 626)	Cohorte no macheada		P
		Cirugía abierta (n = 363)	CMI (n = 263)	
<b>Edad (años)</b>				0.72
Mediana	67	67	67	
IQR	60-74	60-74	60-72	
Mínimo	42	41	45	
Máximo	89	88	90	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				0.82
Mediana	30.5	30.5	30.6	
IQR	25.5-35.8	25.1-35.7	26.1-36.0	
Mínimo	18.1	18.4	18.0	
Máximo	53.4	53.9	53.2	
<b>Hospital, n (%)</b>				0.08
MDACC	197 (31.1)	103 (28.4)	94 (35.0)	
Mayo Clinic	429 (68.9)	260 (71.6)	169 (65.0)	
<b>Cirugía previa n (%)</b>				0.06
Cualquiera abdominal	279 (44.8)	174 (47.9)	105 (40.4)	
<b>Diagnóstico, n (%)</b>				0.66
Seroso	324 (51.5)	193 (53.2)	131 (49.8)	
Endometrioide	119 (19.1)	61 (16.8)	58 (22.3)	
Carcinosarcoma	72 (11.6)	39 (10.7)	33 (12.7)	
Mixto	31 (4.9)	15 (4.1)	16 (6.2)	
Indiferenciado	8 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.9)	
Células claras	72 (11.6)	52 (14.3)	20 (7.7)	

IMC, índice de masa corporal; IQR: rango intercuartílico; MDACC, Centro de Cáncer MD Anderson; CMI, mínimamente invasivo

## 6.2. Antes del Propensity Score Matching

Aunque las características demográficas eran comparables entre los grupos (Tabla 6), había diferencias clínicas (Tabla 7). En comparación con el grupo de CMI, el grupo de cirugía abierta presentaba estadios más avanzados según la clasificación FIGO 2009. La mediana de la duración de la cirugía fue mayor en el grupo de CMI (280 min, IQR 235-342) en comparación con el grupo de cirugía abierta (215 min, IQR 156-249,  $P < 0,01$ ), mientras que la pérdida de sangre estimada fue menor en el grupo CMI en comparación con el grupo de cirugía abierta (100 mL [IQR 50-200] vs 350 mL [IQR 250-550],  $P < 0,01$ ). El mapeo linfático se realizó con más frecuencia en el grupo CMI que en el grupo de cirugía abierta (82 [31,2%] frente a 15 [4,1%],  $P < 0,001$ ).

Las pacientes del grupo de cirugía abierta tenían más probabilidades de recibir radioterapia pélvica (116 [31,9 %] frente a 63 [24,0 %],  $P = 0,04$ ) y braquiterapia vaginal (198 [55,5 %] vs 195 [74,1%],  $P < 0,01$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las pacientes que recibieron algún tratamiento adyuvante en comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante (80,2% para el grupo de cirugía abierta y 82,9% para el grupo CMI  $P = 0,24$ ). Aunque la distribución del año de cirugía varió significativamente entre los grupos (Tabla suplementaria S2), esta variable no se incluyó en el puntaje de propensión debido al limitado tamaño de muestra.

Tabla 7. Características clínicas de la cohorte no emparejada

Variable	Total población (n = 626)	Cohorte no macheada		P
		Cirugía abierta (n = 363)	CMI (n = 263)	
<b>FIGO clasificación</b>				<b>0.02</b>
IA	296 (47.6)	161 (44.4)	135 (51.2)	
IB	102 (16.4)	53 (14.6)	49 (18.9)	
II	35 (5.6)	18 (4.9)	17 (6.5)	
IIIA	35 (5.6)	19 (5.2)	16 (5.2)	
IIIB	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.8)	
IIIC1	78 (12.5)	54 (14.9)	24 (9.2)	
IIIC2	76 (12.2)	56 (15.4)	20 (7.7)	
<b>Tiempo quirúrgico (min)</b>				<b>&lt; 0.01</b>
Mediana	242	215	280	
IQR	189-303	156-249	235-342	
<b>Pérdidas hemáticas estimadas (ml)</b>				<b>&lt; 0.01</b>
Mediana	250	350	100	
IQR	100-500	250-550	50-200	
Manipulador uterino n (%)	108 (17.4)	0 (0.0)	108 (41.5)	< 0.01
Mapeo linfático n (%)	97 (15.6)	15 (4.1)	82 (31.5)	< 0.01
Terapia adyuvante, n (%)	509 (81.7)	291 (80.2)	218 (83.9)	0.24
Quimioterapia, n (%)	321 (51.5)	177 (48.8)	144 (55.4)	0.23
Radioterapia pélvica, n (%)	179 (28.7)	116 (31.9)	63 (24.2)	0.04
Ambas quimio y radioterapia n (%)	136 (21.8)	83 (22.9)	53 (20.4)	0.46
Braquiterapia Vaginal, n (%)	393 (64.1)	198 (55.5)	195 (76.2)	< 0.01
Terapia Hormonal, n (%)	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.34
<b>Complicaciones intraop</b>				
Cualquier complicación	16 (2.3)	10 (2.8)	6 (2.3)	0.73
Hemorragia masiva	4 (0.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	0.09
Lesión vascular	6 (0.9)	3 (0.8)	3 (1.2)	0.68
Lesión gastrointestinal	2 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0.34
Lesión urinaria	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	0.38
Lesión nerviosa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A.
Otra. Lesión visceral	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0.58
Otras	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.8)	0.56
Invasión linfovascular	236 (37.8)	143 (39.3)	93 (35.6)	0.41
Ganglios pélvicos positivos, n (%)	133 (21.4)	98 (27.0)	35 (13.3)	< 0.01
Ganglios paraaorticos positivos, n (%)	76 (12.2)	58 (15.9)	18 (6.9)	< 0.01
<b>Ratio de ganglios positivos</b>				
Pelvicos	4.3%	5.4%	3.2%	0.09
Paraaorticos	4.9%	7.3%	2.1%	0.04

FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; IQR, rango intercuartil; CMI, cirugía mínimamente invasiva.

### 6.3. Después del Propensity Score Matching

Después del emparejamiento basado en los puntajes de propensión más cercanos, 185 de 263 pacientes en el grupo CMI (95 cirugía laparoscópica y 90 cirugía asistida por robot) fueron emparejados con 185 de 363 pacientes en el grupo de cirugía abierta, que tenían características demográficas y clínicas comparables (Figura suplementaria S1). La mediana de seguimiento del grupo de cirugía abierta fue mayor, 78,8 meses (rango (42,1-122,7) frente al grupo de CMI (67,3 meses, rango 36,1-90,5,  $P < 0,001$ ). Las características clínicas de las pacientes emparejados se muestran en la Tabla 8. El balance de las co-variables entre los dos grupos fue suficiente para disminuir el porcentaje de sesgo (Figura Suplementaria S2). La tasa de ganglios linfáticos pélvicos positivos fue similar entre los grupos de cirugía abierta y de CMI (17,8% frente a 15,1%,  $P = 0,48$ ), y la tasa de ganglios linfáticos paraaórticos positivos también fue similar (9,7% vs 9,2%,  $P = 0,86$ ). Como se muestra en la Tabla 9, las pacientes sometidas a cirugía abierta tuvieron una estancia hospitalaria media más larga, 4 días (IQR 3-6) en comparación con 1 día (IQR 1-2) para el grupo de CMI ( $P < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo de grado III (8,6% en el grupo de cirugía abierta frente a 5,9% en el grupo de CMI,  $P = 0,32$ ).

**Tabla 8.** Características de las pacientes de la cohorte emparejada

Variable	Total población (n = 370)	Cohorte macheada		P
		Cirugía abierta (n = 185)	CMI (n = 185)	
<b>Edad (años), mediana (IQR)</b>	67 (60-74)	66 (59-74)	68 (61-73)	0.21
CMI, mediana (IQR)	30.5 (25.8-35.7)	30.5 (25.6-36.2)	30.5 (26.5-34.8)	0.57
Seguimiento, meses (IQR)	70.4 (37.5-105.9)	78.8 (42.1-122.7)	67.3 (36.1-90.5)	< 0.01
<b>Hospital, n (%)</b>				0.32
MDACC	125 (33.8)	58 (31.4)	67 (36.2)	
Mayo Clinic	245 (66.2)	127 (68.7)	118 (63.8)	
<b>Clasificación FIGO</b>				0.98
IA	187 (50.5)	98 (52.9)	89 (48.1)	
IB	66 (17.8)	31 (16.8)	35 (18.9)	
II	21 (5.7)	9 (4.9)	12 (6.5)	
IIIA	24 (6.5)	12 (6.5)	12 (6.5)	
IIIB	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	
IIIC1	34 (9.2)	17 (9.2)	17 (9.2)	
IIIC2	36 (9.7)	17 (9.2)	19 (10.3)	
Terapia adyuvante n (%)	289 (78.1)	146 (78.9)	143 (77.3)	0.71
Quimioterapia, n (%)	202 (54.6)	100 (54.1)	102 (55.1)	0.84
Radioterapia pélvica, n (%)	99 (26.8)	48 (25.9)	51 (27.6)	0.73
Ambas, quimio y radioterapia, n (%)	82 (22.2)	38 (20.5)	44 (23.8)	0.45
Braquiterapia Vaginal, n (%)	252 (68.1)	127 (68.6)	125 (67.6)	0.82
Invasión linfovascular	132 (35.7)	63 (34.1)	69 (37.3)	0.45
Mapeo linfático, n (%)	30 (8.1)	15 (8.1)	15 (8.1)	1.00
<b>Histology, n (%)</b>				0.23
Endometriode	62 (16.7)	23 (12.4)	39 (21.1)	
Seroso	194 (52.4)	104 (56.2)	90 (48.6)	
Células claras	37 (10.0)	23 (12.4)	14 (7.6)	
Indiferenciado	6 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.7)	
Carcinosarcoma	52 (14.1)	27 (14.6)	25 (13.5)	
Mixto	19 (5.1)	7 (3.8)	12 (6.5)	
<b>Tamaño del tumor (cm)</b>				0.09
Mediana	4.0	4.3	3.5	
IQR	2.4-6.0	2.4-6.6	2.4-5.5	
<b>Profundidad de la invasión</b>				0.71
Mediana	4	4	4.5	
IQR	1-11	1-11	0-12	

IMC, índice de masa corporal; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; IQR, rango intercuartil; MDACC, MD Anderson Cancer Center; CMI, cirugía mínimamente invasiva.

## 6.4. Resultados oncológicos

### Supervivencia libre de enfermedad

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 43,8 meses (IQR 15,1-75,0 meses) en el grupo CMI y 39,5 meses (IQR 9,7-105,8) en el grupo de cirugía abierta ( $P = 0,52$ ). En el análisis de supervivencia, la CMI no se asoció significativamente con una peor supervivencia libre de enfermedad en comparación con la cirugía abierta (HR 0,85, IC 95% 0,63-1,16,  $P = 0,30$ , Figura 23A). La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 71,6% (IC 95%: 51,5%- 66,4%) en el grupo de CMI y del 69,2% (IC 95%: 61,8%-75,5%) en el grupo de cirugía abierta ( $P = 0,87$ ). A los 5 años, la supervivencia libre de enfermedad fue del 54,6% (IC del 95%: 46,6% - 61,8%) en el grupo de CMI y del 53,4% (IC del 95%: 45,6% - 60,5%) en el grupo de cirugía abierta ( $P = 0,82$ ). La supervivencia media fue de 67,3 meses (IQR 37,3-90,5) en el grupo de CMI y de 81,4 meses (IQR 45,2-127,6 meses) en el grupo de cirugía abierta ( $P < 0,01$ ).

### Supervivencia general

En el análisis de supervivencia, la CMI no se asoció significativamente con una peor supervivencia global en comparación con la cirugía abierta (HR 1,04, IC 95% 0,73-1,48,  $P = 0,81$ , Figura 23B). Las pacientes sometidas a CMI en comparación con los sometidos a cirugía abierta tuvieron una tasa similar de supervivencia global a los 2 años (85,8% [IC 95% 79,9%- 90,1%] vs 86,3% [IC 95% 80,5%-90,6%],  $P = 0,72$ ) y a los 5 años (68,6% [IC 95%-74,9%] vs 72,2% [IC 95% 65,0%-78,2%],  $P = 0,45$ ) (Tabla 9).

### Resultados del manipulador uterino

En un análisis de subgrupos que incluía sólo a las pacientes que se habían sometido a la CMI, la supervivencia media sin enfermedad fue de 49,5 meses (IQR 19,2-78,9) en el grupo con manipulador uterino y de 39,3 meses (IQR 10,2-87,8) en el grupo sin manipulador uterino. El uso de un manipulador uterino no se asoció significativamente con la supervivencia libre de enfermedad (HR 1,01, IC 95% 0,65-1,58,  $P=0,96$ ) ni la supervivencia global (HR 1,18, IC 95% 0,71-1,96,  $P=0,53$ ) o la tasa de recurrencia (HR 1,12, IC 95% 0,67-1,87,  $P=0,66$ ) (Figura Suplementaria S3). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de las pacientes en las que se utilizó un manipulador uterino fue del 62,4% (IC del 95%: 50,4%-72,3%), frente al 65,6% (IC del 95%: 59,5%-71.1%) de las pacientes en las que no se utilizó un manipulador uterino ( $P = 0,73$ ).

(Tabla suplementaria S3). Además, dentro del grupo de CMI, la cirugía asistida por robot no se asoció con una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el abordaje laparoscópico (HR 1,08; IC del 95%: 0,69-1,69; P = 0,73). La supervivencia global (HR 1,07; IC del 95%: 0,65-1,77; P=0,78) y las tasas de recidiva (HR 1,07; IC del 95%: 0,64-1,79; P=0,79) también fueron similares entre las técnicas quirúrgicas.

**Tabla 9.** Resultados de cirugía mínimamente invasiva (CMI) y cirugía abierta

Resultados	Cirugía abierta (n = 185)	CMI (n = 185)	P
SLE a los 5 años , % ( IC del 95)	53.4 (45.6-60.5)	54.6 (46.6-61.8)	0.82
SLE a los 2 años	69.2 (61.8-75.5)	71.6 (51.5-66.4)	0.87
Supervivencia a los 5 años	72.2 (65.0-78.2)	68.6 (61.1-74.9)	0.45
Supervivencia a los 2 años	86.3 (80.5-90.6)	85.8 (79.9-90.1)	0.72
Recurrencia a los 5 años	34.9 (28.0-42.9)	36.5 (29.5-44.6)	0.74
Recurrencia a los 2 años	22.2 (16.6-29.3)	22.9 (17.3-29.9)	0.20
Meses hasta la recurrencia, días			0.38
Mediana	16.3	16.8	
IQR	6.2-31.7	9.6-35.7	
Localización de la recurrencia			
Cúpula vaginal	7 (3.8)	9 (4.9)	0.61
Pélvica	19 (10.3)	24 (12.9)	0.42
Abdominal	20 (10.8)	31 (16.8)	0.09
A distancia	30 (16.2)	31 (16.8)	0.89
Ganglios paraaórticos	10 (5.4)	9 (4.9)	0.81
Complicaciones >IIIa	16 (8.7)	11 (5.9)	0.32
Duración de la hospitalización			< 0.01
Mediana	4	1	
IQR	3-6	1-2	

IC: intervalo de confianza; SLE, supervivencia libre de enfermedad IQR, rango intercuartílico

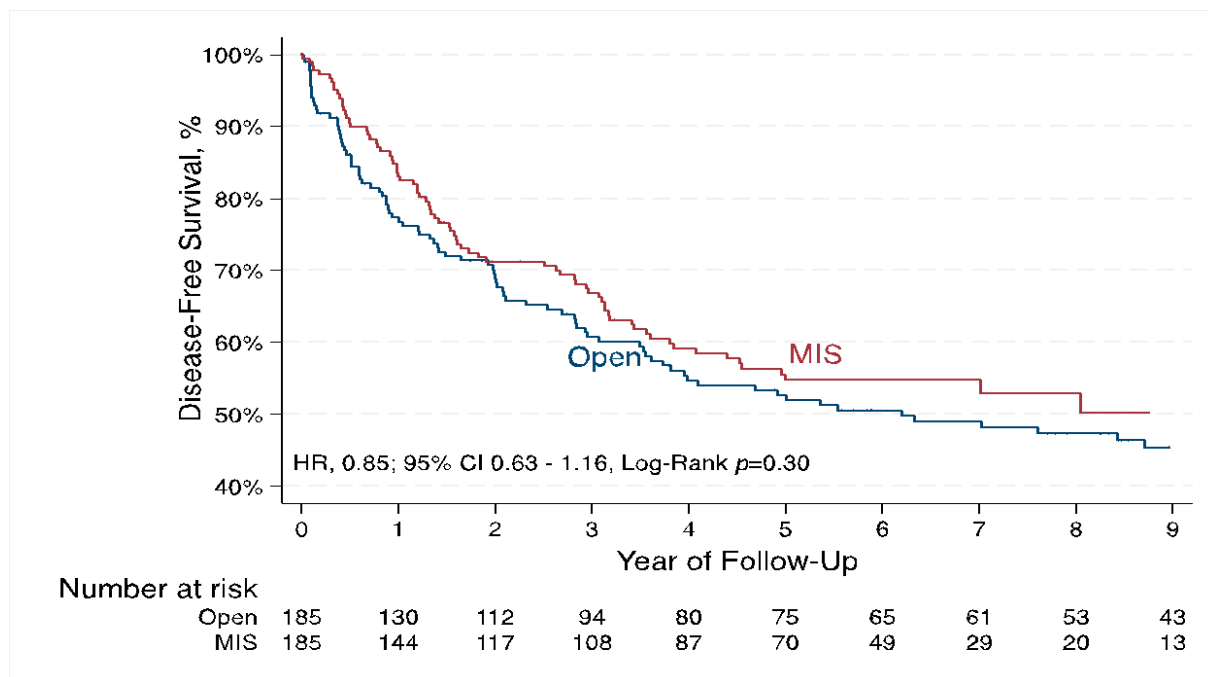
## Tasa de recurrencia

La tasa de recurrencia global en la cohorte emparejada fue del 48,3% (IC del 95%: 42,3%-54,8%). La tasa de recurrencia global no fue diferente entre los grupos (HR 0,99, IC 95% 0,69-1,44,  $P = 0,99$ , Figura 23C). La tasa de recurrencia a los dos años fue también similar en el grupo de CMI (22,9%, IC del 95%: 17,3%-29,9%) y en el grupo de cirugía abierta (22,2%, IC del 95%: 16,6%-29,3%,  $P = 0,20$ ). A los 5 años de seguimiento, la tasa de recidiva seguía siendo similar en el grupo de CMI (36,5%, IC del 95%: 29,5%-44,6%) y en el grupo de cirugía abierta (34,9%, IC del 95%: 28,0%-42,9%  $P = 0,74$ ) (Tabla 9).

## Sitios y patrones de recurrencia

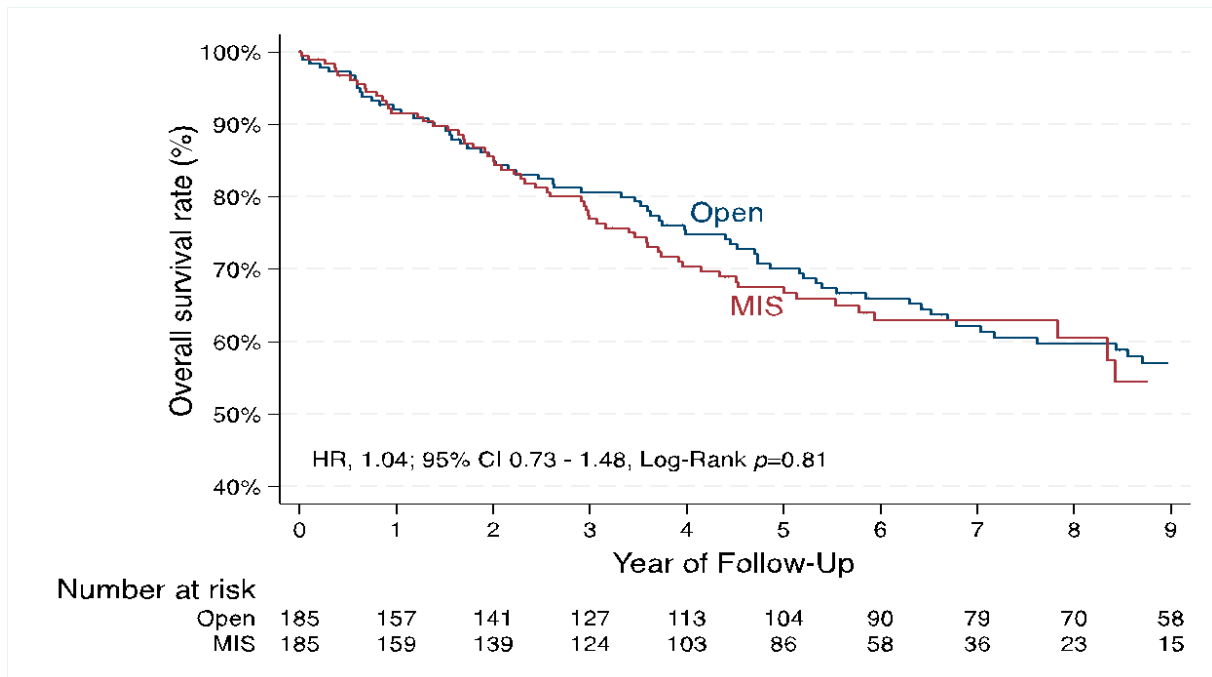
No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la recidiva vaginal (9 [4,9%] en el grupo de CMI y 7 [3,8%] en el grupo de cirugía abierta,  $P = 0,61$ ), recidivas abdominales (31 [16,8%] en el grupo de CMI y 20 [10,8%] en el grupo de cirugía abierta,  $P = 0,09$ ), recidivas a distancia (31 [16,8%] en el grupo de CMI y 30 [16,2%] en el grupo de cirugía abierta,  $P = 0,89$ ), o recidiva de los ganglios linfáticos paraaórticos (9 [4,9%] en el grupo de CMI y 10 [5,4%] en el grupo de cirugía abierta,  $P = 0,81$ ). No hubo diferencias en el tiempo hasta la recidiva entre los grupos: 16,8 meses (rango 9,6-35,7) en el grupo de CMI y 16,3 meses (rango 6,2-31,7) en el grupo de cirugía abierta ( $P = 0,38$ ) (Tabla 9).

A

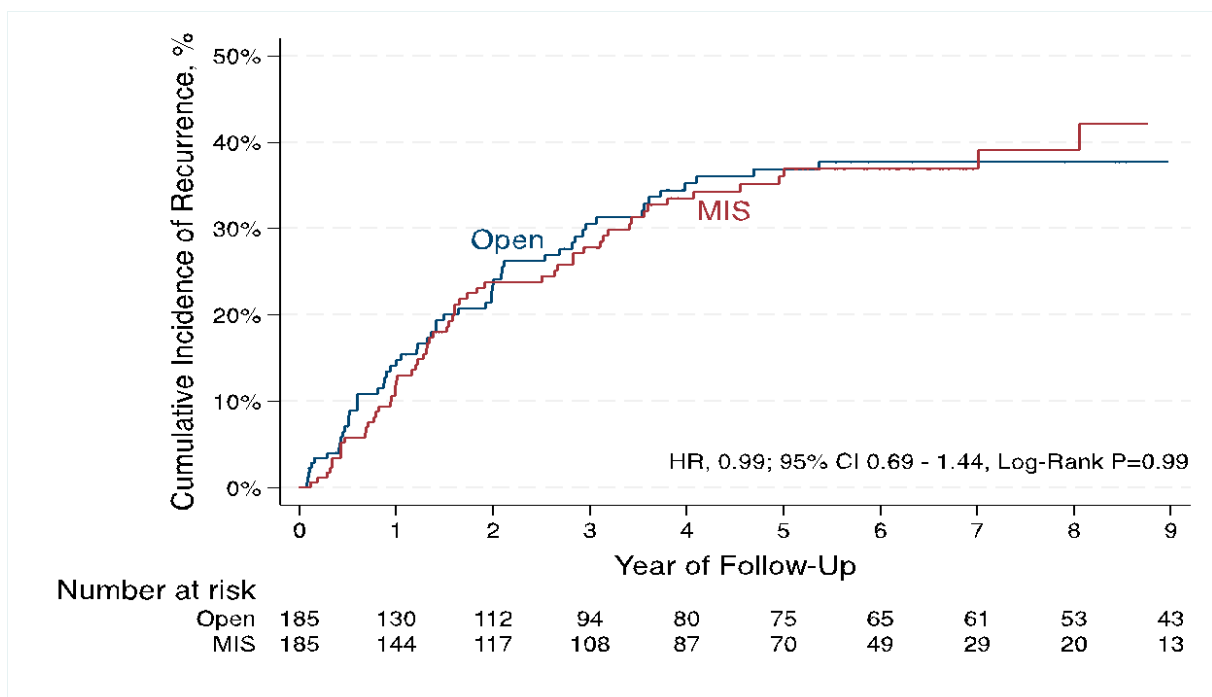




B



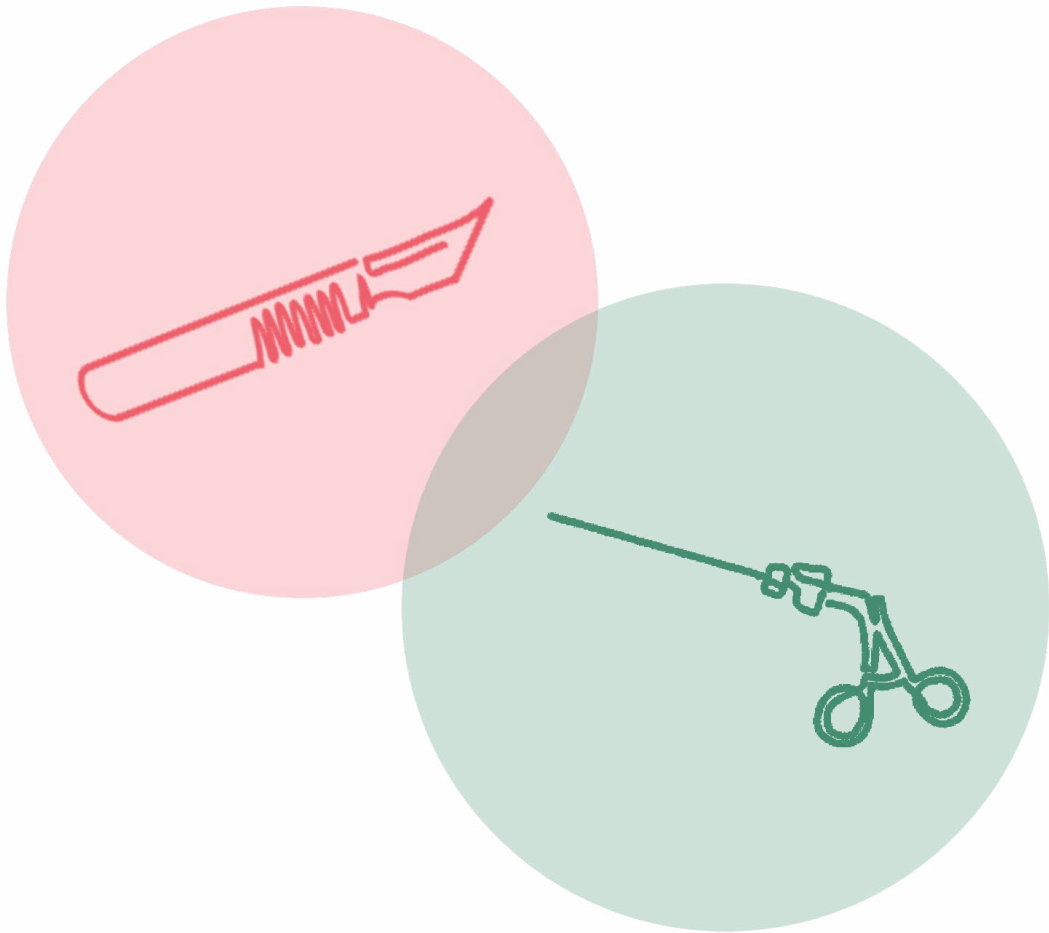
C



**Figura 23.** Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad (A), la supervivencia global (B) y la incidencia acumulada de recidiva (C). IC, intervalo de confianza; HR, Hazard ratio; CMI, cirugía mínimamente invasiva 3



# 7 DISCUSIÓN





## 7. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo y multicéntrico, las pacientes que se sometieron a una histerectomía mínimamente invasiva para el cáncer de endometrio de alto riesgo tuvieron una supervivencia libre de enfermedad, una supervivencia global y una tasa de recidiva similares a las que se sometieron a una cirugía abierta. Estudios anteriores ya habían comparado ambas técnicas quirúrgicas, pero la mayoría de las participantes en esos ensayos eran pacientes de bajo riesgo. Más del 80% y el 90% de las pacientes de los ensayos GOG LAP2 y LACE, respectivamente, eran de bajo riesgo [122, 123]. Nuestro estudio proporciona, de manera diferencial, información sobre la seguridad de la CMI en términos de resultados oncológicos entre pacientes de alto riesgo.

Varios factores pueden explicar la distinción entre nuestro estudio y estudios previos, pero el factor principal es nuestra exclusiva población de alto riesgo. El ensayo GOG LAP2 [122] demostró la seguridad de la laparoscopia en términos de menos complicaciones posoperatorias, estancias hospitalarias más cortas y recuperación más temprana. Tras una mediana de seguimiento de 59 meses, el grupo LAP2 no demostró que la laparoscopia fuera estadísticamente inferior a la laparotomía en términos de supervivencia libre de recidivas y mostró que la supervivencia global estimada a los 5 años era similar para ambos abordajes quirúrgicos (89,8% en el grupo de CMI y 89,8% en el grupo de cirugía abierta). Sin embargo, en este estudio, sólo el 18% de las pacientes del grupo de cirugía abierta y el 20% del grupo de CMI fueron diagnosticadas con tumores endometriales de alto riesgo, el 33% de las pacientes tenían una histología no endometrioide y el 17,5 % de las pacientes tenían tumores poco diferenciados. Además, el 68,6% de las pacientes del grupo de laparotomía tenían un estadio IA y el 12,5% un estadio IB, mientras que el 69,6% de las pacientes del grupo de laparoscopia tenían un estadio IA y el 12,6% un estadio IB.

El ensayo LACE [123] fue un ensayo de equivalencia aleatorizado, prospectivo y multinacional para investigar si la histerectomía laparoscópica total era equivalente a la histerectomía abdominal total, en pacientes con cáncer de endometrio. La probabilidad de supervivencia libre enfermedad a los 4,5 años de seguimiento fue del 81,3% en el grupo de cirugía abierta y del 81,6% en el grupo de CMI. Los autores no encontraron diferencias significativas en las tasas de recidiva (7,9% en el grupo de cirugía abierta y 8,1% en el grupo de CMI,  $p = 0,93$ ) ni en la supervivencia global (6,8%

en el grupo de cirugía abierta y 7.4 % en el grupo de CMI,  $p = 0,76$ ) entre los grupos. Sin embargo, sólo se incluyó a pacientes con histología endometriode. Además, el 52,4% de las pacientes del grupo de cirugía abierta y el 56,8% de las pacientes del grupo de CMI tenían tumores de grado 1. Del mismo modo, el 67,1% de las pacientes del grupo de cirugía abierta y el 70,3% del grupo de CMI tenían tumores limitados al endometrio.

Un análisis post hoc del ensayo GOG LAP2 realizado por Fader et al. [125] que incluía sólo pacientes ( $n = 383$ ) con cáncer de endometrio de alto riesgo (histología endometriode de grado 3 o no endometriode) con enfermedad confinada en el útero confirmó que la supervivencia libre de progresión a 3 años era similar (83.6% frente a 81,5% en el estadio inicial,  $P = 0,59$ ; 57.4% frente a 59,5% en el estadio avanzado,  $P = 0,34$ ) y la supervivencia global a 3 años (84,1% frente a 85.5% en el estadio inicial,  $P = 0,72$ ; y 63,8% frente a 65,2% en el estadio avanzado,  $P = 0,72$ ) entre los grupos de CMI y de cirugía abierta, respectivamente. Además, el lugar de la recidiva no se asoció con el abordaje quirúrgico y no hubo diferencias significativas en las tasas de patrones pélvicos y extrapélvicos de recidiva. En ese análisis no se aplicó el emparejamiento por puntuación de propensión. Las pacientes fueron identificadas entre 1999 y 2009 con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los criterios de inclusión de ese estudio utilizaron la clasificación más antigua de la FIGO de 1988, y la población también incluyó estadios avanzados (III y IV). En el grupo de CMI, el 65% de las pacientes se sometieron a un abordaje asistido por robot y los autores no realizaron análisis por separado de los dos abordajes diferentes de CMI. Nosotros si mostramos como la cirugía asistida por robot no se asoció con una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el abordaje laparoscópico (HR 1,08, 95% CI 0.69-1,69,  $P = 0,73$ ). Además, el análisis multicéntrico retrospectivo del que hablamos carece de información sobre el uso de un manipulador uterino.

Monterossi et al. [126] compararon los resultados perioperatorios y de supervivencia en 283 pacientes con cáncer de endometrio de tipo 2 (estadio I-II de la FIGO y estadio patológico III) estadificados quirúrgicamente mediante CMI en comparación con la cirugía abierta. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global no fueron diferentes entre los abordajes quirúrgicos. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la supervivencia global de las pacientes con estadios I y II de FIGO ( $P = 0,315$  y  $0,790$ , respectivamente). Los autores relacionaron la mejor supervivencia global del grupo de cirugía abierta en pacientes con estadio III FIGO con un mayor número de ganglios linfáticos paraaórticos extirpados en el brazo abierto (mediana de 19 [IQR 2-47] frente a 6 [IQR 3-21],  $P < 0,005$ ), aunque las tasas de metástasis ganglionares fueron similares en los dos grupos. En la población general, la tasa de recidiva y los lugares distantes cuando las pacientes recayeron fueron mayores en el grupo de cirugía

abierta ( $P = 0,001$  y  $0,002$ , respectivamente). Esta diferencia puede estar relacionada con el mayor número de pacientes inesperados en fase avanzada y con la biología del cáncer. Sobre la base de este hallazgo, es posible que las pacientes con cáncer de endometrio en estadio III estadificadas por la CMI tengan una peor supervivencia global, aunque no se han podido extrapolar pruebas concluyentes porque el estudio no se diseñó con ese objetivo.

La histerectomía asistida por robot también se ha comparado con el abordaje abierto en pacientes con cáncer de endometrio. Vogel et al. [133] evaluaron el efecto de la estadificación quirúrgica abierta frente a la estadificación quirúrgica asistida por robot sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en 279 pacientes con carcinoma papilar seroso y carcinoma uterino de células claras. Los autores descubrieron que las tasas de supervivencia y recurrencia globales no se veían afectadas por el abordaje.

La revisión sistemática más reciente realizada por Scalleta et al. [128] analizó un total de 16.425 pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo comparando la CMI ( $n = 8436$ ) con la cirugía abierta ( $n = 7989$ ) en términos de resultados operativos, perioperatorios y oncológicos. Los autores concluyeron que la CMI en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo mejoraba los resultados perioperatorios y postoperatorios y producía resultados oncológicos comparables a los de las pacientes sometidas a cirugía abierta. Cabe destacar que, en esa revisión sistemática, sólo el estudio de Koskas et al. [134] incluyó los carcinosarcomas. Sin embargo, el reducido número de carcinosarcomas no permitió realizar un subanálisis (34 pacientes tras el emparejamiento) mientras que, en nuestro estudio, 52 pacientes con carcinosarcoma si nos permitieron realizar un subanálisis en este grupo de tumores. En este subgrupo de pacientes, también encontramos una supervivencia global similar a los 2 años (72% frente a 81%,  $P = 0,59$ ) y a los 5 años (60% frente a 69%,  $P = 0,72$ ) entre los dos grupos. Recientemente, un estudio retrospectivo analizó 147 pacientes con carcinosarcoma tratados con cirugía primaria mostrando resultados similares a los de nuestro estudio en cuanto a resultados oncológicos, pero en pacientes con enfermedad en estadio clínico I. En ese estudio, las tasas de supervivencia libre de progresión a los dos años fueron del 52,8% en el grupo abierto y del 58,5% en el grupo de CMI ( $P = 0,7$ ) y las tasas de supervivencia global a los dos años fueron del 64,3% y del 74,6%, respectivamente ( $P = 0,8$ ) [135].

Respecto al manipulador uterino, nuestro estudio no mostró diferencias en las localizaciones de la recidiva del cáncer entre las técnicas quirúrgicas, y el análisis de subgrupos sugirió que no había diferencias en resultados oncológicos cuando se

utilizaba el manipulador uterino. Un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico en el que participaron 2.661 pacientes con cáncer de endometrio confinado al útero con el objetivo principal de evaluar el impacto del uso del manipulador uterino en los resultados oncológicos después una CMI mostró que el uso del manipulador uterino se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad (HR 1.74, IC 95% 0,57-0,97, P = 0,027), un mayor riesgo de muerte (HR 1.74, IC 95% 1,07-2,83, P = 0,026), una peor tasa de recidiva (11,69% en el grupo con manipulador uterino y 7,4% en el grupo sin manipulador, P < 0,001), y un mayor riesgo de recidiva (HR 2,31, IC 95% 1,27-4,20, P = 0,006). Todas las pacientes fueron diagnosticadas con enfermedad en estadio FIGO I o II, y la mayoría tenía una histología de bajo riesgo (el 76% en ambos grupos tenía una histología endometrioide de grado 1 o 2). Por el contrario, nosotros no encontramos diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la tasa de recurrencia, independientemente de que se hubiera utilizado o no un manipulador uterino. La diferencia en el tamaño de la muestra entre el citado estudio [136] (n = 2.661) y nuestro estudio (n = 263) puede explicar los diferentes resultados.

Padilla et al. [136] en dicho estudio no describió los criterios de selección para una histerectomía laparoscópica con o sin el manipulador uterino y la tasa de perforación uterina.

Nuestra hipótesis es que la causa de los peores resultados de la CMI en el cáncer de cuello uterino se debe principalmente a la contaminación del tumor y a la diseminación del tumor expuesto durante la colpotomía. Sin embargo, en pacientes con cáncer de endometrio confinado al útero no hay exposición del tumor a la cavidad intraabdominal y pélvica. Esta podría ser la razón de la falta de diferencias en los resultados. Del mismo modo, las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo suelen someterse a una terapia adyuvante en el período postoperatorio inmediato, y este factor también podría influir en los resultados de la supervivencia

## Índice del ganglio centinela

En muchos casos, se establecen nuevas técnicas y abordajes quirúrgicos, como transición de la cirugía abierta a la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de endometrio, a pesar de la falta de pruebas clínicas de alto nivel sobre su eficacia y los resultados para las pacientes. Este fenómeno exige la creación de pruebas en estas áreas para ayudar a los ginecólogos oncológicos en la toma de decisiones clínicas sobre el tratamiento del cáncer de endometrio.



El ganglio centinela en nuestro estudio se realizó con más frecuencia en el grupo CMI que en el grupo de cirugía abierta (82 [31,2%] frente a 15 [4,1%],  $P < 0,001$ ). Ni en el GOG LAP2 ni en el estudio LACE se realizaron mapeos linfáticos [123, 130].

El estudio del ganglio centinela ha crecido a medida que la CMI se ha hecho más popular; por lo tanto, hay pocos datos del ganglio centinela en cirugía abierta en comparación con la CMI. Tres estudios prospectivos más amplios sobre el mapeo linfático del GC en el cáncer de endometrio tratado sólo con CMI demuestran una sensibilidad conjunta del 96,5% para detectar metástasis ganglionares pélvicas. Hay una gran diferencia en la tasa de mapeo entre estos tres estudios prospectivos, un fenómeno claramente relacionado con el número de cirujanos que participaron en cada estudio. En el estudio FIRES participaron 18 cirujanos que realizaron unas 385 intervenciones. Hubo una baja tasa de detección bilateral de un 52%, lo cual no es útil [137]. En el estudio SENTOR, que es el más reciente, participaron 14 cirujanos y 257 pacientes, con una tasa de mapeo del 77% [108]. En el estudio SHREC, hubo 5 cirujanos que lograron una tasa de mapeo del 95%, por lo que la experiencia quirúrgica es realmente importante para lograr una alta tasa de mapeo y una alta sensibilidad [109].

**Tabla 10.** Comparación de 3 estudios prospectivos de mapeo de GC en cáncer de endometrio

	“FIRES” Rossi et al	“SHREC” Persson et al	“SENTOR” Cusimano et al
Nº pacientes con ganglios +	36	54	26
Numero medio de ganglios centinela	2	4	3
Ganglios centinela incluidos	SÍ	NO	?
Media de ganglios pélvicos y paraaórticos	19 (P/PA?)	41(P = 29, PA = 11)	22(P = 16, PA = 6)
Migración bilateral	52%	95%	77%
Ganglios positivos identificados mediante el algoritmo del ganglio centinela	34/37	54/54	26/27

## Fortalezas y debilidades

El principal punto fuerte de nuestro estudio es la inclusión de una gran cohorte de pacientes de dos instituciones con gran volumen de pacientes y experiencia en el tratamiento del cáncer de endometrio. La generalización de los resultados se ve incrementada por la inclusión de múltiples cirujanos, así como de pacientes con carcinosarcomas (11,5%), tumores mixtos (5,0%) y tumores indiferenciados (1,3%). Además, utilizamos el propensity score matching para estimar con mayor precisión los efectos del abordaje quirúrgico a pesar de las diferencias poblacionales.

Reconocemos varias debilidades en nuestro estudio. La naturaleza retrospectiva del análisis es la principal limitación, ya que la decisión de llevar a cabo una cirugía abierta o con CMI se debe a un gran número de razones no medibles. Además, a lo largo del estudio, las indicaciones de tratamiento quirúrgico y adyuvante, las estrategias de vigilancia y el tratamiento de las recidivas variaron. La duración del seguimiento también fue diferente entre los grupos, lo que podría atribuirse a la transición temporal de la cirugía abierta (la mayoría de los casos entre 2000-2007) a la CMI (la mayoría de los casos entre 2010-2014) en ambas instituciones.

Sin embargo, el efecto de esta diferencia se minimizó en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Desafortunadamente, dada la reducción en el tamaño de la muestra después del emparejamiento, el poder estadístico de nuestro estudio disminuyó. Sin embargo, nuestros resultados siguen siendo generadores de hipótesis para formular futuros ensayos. Por último, estos resultados representan los resultados de los centros de referencia terciarios, por lo que pueden no ser aplicables a todos los centros

## Implicaciones clínicas

La mayor parte de los avances de la cirugía no entran en el ámbito de la investigación quirúrgica propiamente dicha. La disciplina de la cirugía ha visto recientemente una expansión en la técnica, estrategia, y la innovación de herramientas dentro de este paradigma. Aunque es innegable que la introducción de nuevos métodos y tecnologías quirúrgicas ha beneficiado a millones de pacientes, la gran mayoría de la innovación quirúrgica tiene dos caras. Aunque el CMI proporciona innegables beneficios a las pacientes, tiene una curva de aprendizaje y hay resultados oncológicos inciertos. El aumento del daño cuando se pasa del abordaje tradicional a un nuevo método es una parte bien conocida de la curva de aprendizaje [138].

El campo de la innovación quirúrgica ha ganado reconocimiento formal a lo largo de la última década. Sin embargo, su evaluación es compleja y está regulada de forma variable, e históricamente se ha criticado la calidad de los estudios quirúrgicos. McCulloch et al. [139] publicaron un importante trabajo en *The Lancet* en el que presentaban el marco Idea: Desarrollo, Exploración, Valoración, Estudio a Largo Plazo (IDEAL), que es el estándar actual para desarrollar y evaluar la innovación quirúrgica.

Este marco proporciona una vía específica para evaluar la innovación quirúrgica con el fin de producir una investigación quirúrgica de alta calidad y representa un gran avance para aumentar el nivel de evidencia clínica.

El desarrollo cuidadoso alude a la formación de elementos, ciclos, avances o pensamientos mejores, o más viables que serán ventajosos para las pacientes. El CMI es una de esas innovaciones fundamentales que se han producido en las últimas décadas. En el caso de la oncología ginecológica, la CMI ofrece ventajas como una menor pérdida de sangre, una estancia hospitalaria más corta y un tiempo de recuperación más rápido, lo que permite iniciar el tratamiento adyuvante antes). Este atractivo abordaje se utiliza en todo el mundo bajo la suposición de que no hay diferencias en los resultados oncológicos en comparación con la cirugía abierta tradicional utilizada para los estudios de supervivencia originales. El cáncer de endometrio de alto riesgo es uno de estos escenarios que nunca ha sido bien estudiado en cuanto a los resultados oncológicos después de la CMI en comparación con la cirugía abierta. Por lo tanto, este estudio llena un vacío en la investigación y ofrece respuestas para una pregunta no previamente respondida. Además, los profesionales ahora tienen datos para discutir y determinar el mejor abordaje para cada paciente.

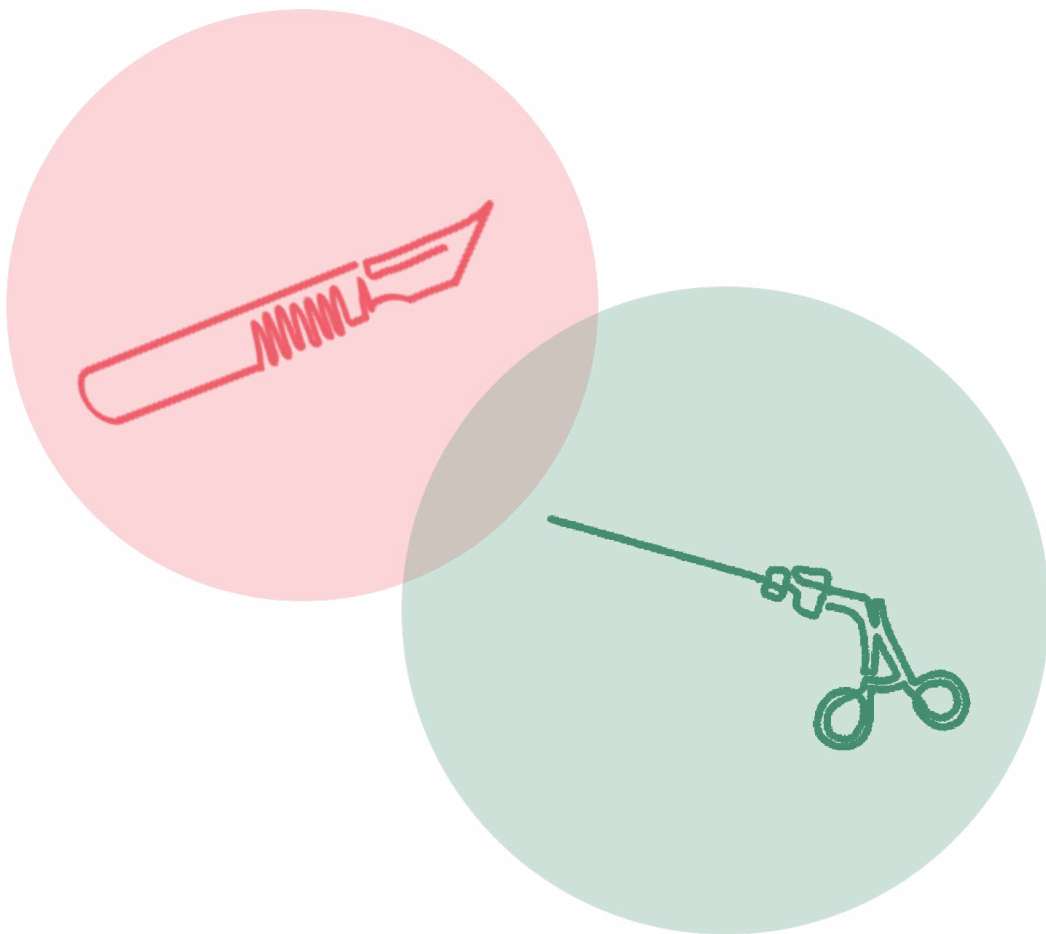
### Implicaciones de la investigación

Según los resultados de nuestro estudio, puede que no sea necesario realizar ensayos controlados aleatorios diseñados para determinar las diferencias entre la CMI y la cirugía abierta en la población relativamente pequeña de pacientes con endometrio de alto riesgo cancer.



# 8

## CONCLUSIONS / CONCLUSIONES





# CONCLUSIONS

The research conducted here yields relevant results for the management of high risk endometrial cancer patients. In conclusion, in our study, there were no differences in disease-free survival, overall survival, and recurrence rate when comparing MIS with open surgery in patients with high-risk endometrial cancer. The use of the uterine manipulator also showed no differences in terms of disease-free survival and overall survival. Having addressed the main objectives of the study, among which we highlight the oncological results, other evaluable aspects have been analysed during this study. In relation to the location of the recurrences, there were no differences according to the surgical approach used or the time to recurrence between the groups. Regarding postoperative complications, no significant differences were found between the two groups. Lymphatic mapping was performed more frequently in the MIS group than in the open surgery group. Also, no significant differences were found between the two groups with respect to patients who received any adjuvant treatment compared to those who did not receive adjuvant treatment. However, patients in the open surgery group were more likely to receive pelvic radiotherapy in combination with vaginal brachytherapy.

Despite the limitations of this retrospective study, the results support the assertion that MIS does not compromise oncologic outcomes in this subgroup of patients with high-risk endometrial cancer.





# CONCLUSIONES

La investigación aquí realizada arroja resultados relevantes para el manejo de las pacientes con endometrio de alto riesgo. Del estudio realizado podemos concluir que no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la tasa de recidiva al comparar la CMI con la cirugía abierta en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo. El uso del manipulador uterino tampoco mostró diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

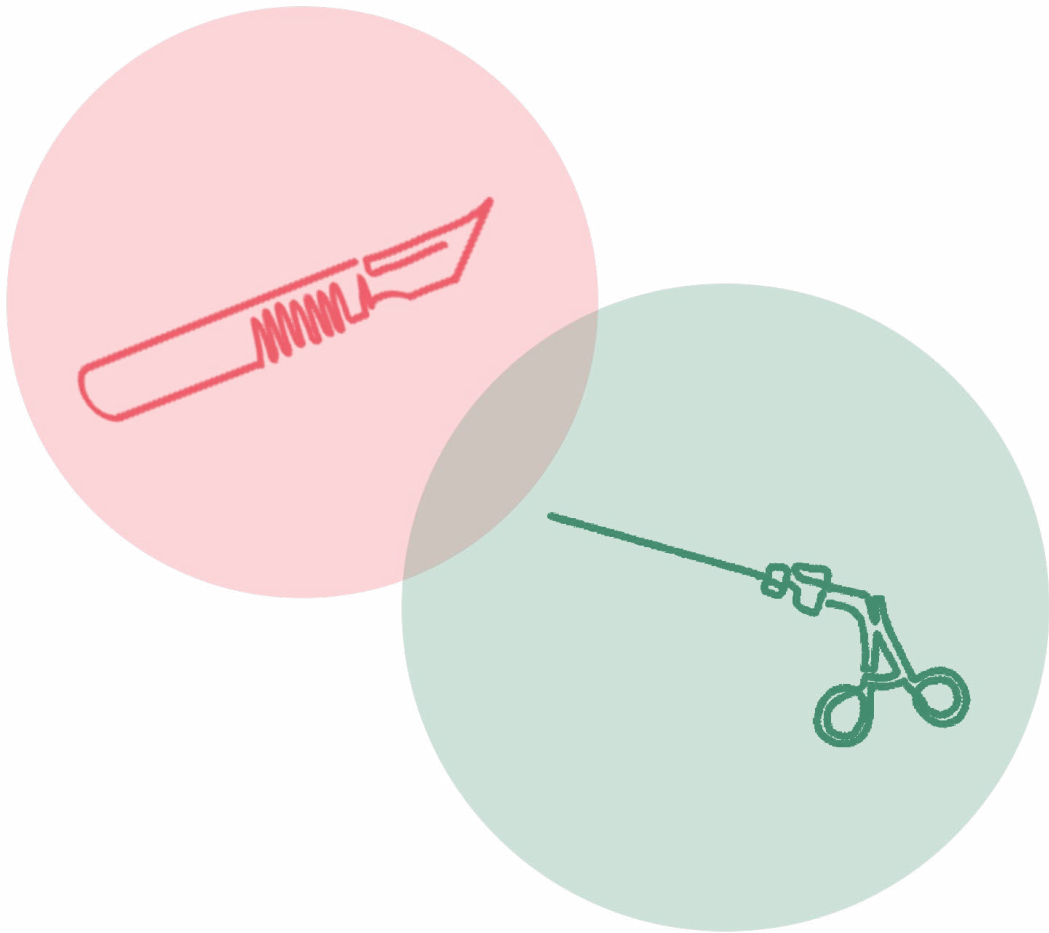
Una vez abordados los objetivos principales del estudio entre los que destacamos los resultados oncológicos, otros aspectos evaluables han sido analizados durante este estudio. En relación con la localización de las recidivas, no hubo diferencias según el abordaje quirúrgico realizado ni el tiempo hasta la recidiva de los grupos. En cuanto a las complicaciones postoperatorias, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. El mapeo linfático se realizó con más frecuencia en el grupo de CMI que en el grupo de cirugía abierta. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las pacientes que recibieron algún tratamiento adyuvante en comparación con los que no lo recibieron. Sin embargo, las pacientes del grupo de cirugía abierta tenían más probabilidades de recibir radioterapia pélvica en combinación con braquiterapia vaginal.

A pesar de las limitaciones de este estudio retrospectivo, los resultados apoyan la afirmación de que la CMI no compromete los resultados oncológicos en este subgrupo de pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo.



# 9

## REFERENCIAS





## 9. REFERENCIAS

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Morice, P., et al., *Endometrial cancer*. The Lancet, 2016. 387(10023): p. 1094-1108.
3. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. 68(6): p. 394-424.
4. Bregar, A.J., et al., *Disparities in receipt of care for high-grade endometrial cancer: a National Cancer Data Base analysis*. Gynecologic oncology, 2017. 145(1): p. 114-121.
5. Generalitat Valenciana, C.d.s.u.i.s.p. *Sistema de informacion sobre cáncer. Útero total: C53-C55 (CIE-10)*. 2017 [cited 2021 December 20].
6. Valenciana, G. *El cancer en la provincia de Castellon*. 2021 [cited 2021 20 november 2021]; Available from: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/IncidenciaySupervivenciaCancerRTC2004-2012.pdf>.
7. Raglan, O., et al., *Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature*. International Journal of Cancer, 2019. 145(7): p. 1719-
8. Henley, S.J., et al., *Uterine cancer incidence and mortality—United States, 1999–2016*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018. 67(48): p. 1333.
9. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. 348(17): p. 1625-38.
10. Arnold, M., et al., *Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study*. The Lancet. Oncology, 2015. 16(1):p. 36-46.
11. Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2016. 375(8): p. 794-8.
12. Setiawan, V.W., et al., *Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013. 31(20): p. 2607-2618.

13. Haggerty, A.F., et al., *Obesity and Endometrial Cancer: A Lack of Knowledge but Opportunity for Intervention*. Nutrition and Cancer, 2017. 69(7): p. 990- 995.
14. Renehan, A.G., M. Zwahlen, and M. Egger, *Adiposity, and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology*. Nat Rev Cancer, 2015. 15(8): p. 484-98.
15. Hopkins, B.D., M.D. Goncalves, and L.C. Cantley, *Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism*. J Clin Oncol, 2016. 34(35): p. 4277-4283.
16. Kyrgiou, M., et al., *Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature*. BMJ, 2017. 356: p. j477.
17. Khandekar, M.J., P. Cohen, and B.M. Spiegelman, *Molecular mechanisms of cancer development in obesity*. Nat Rev Cancer, 2011. 11(12): p. 886-95.
18. Wu, Q.J., et al., *Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*. Sci Rep, 2015. 5: p. 14243.
19. Baron, J.A., et al., *Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021. 30(8): p. 1462-1471.
20. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and endometrial cancer: a metaanalysis*. Endocrine, 2014. 45(1): p. 28-36.
21. Trabert, B., et al., *Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(1): p. 261-7.
22. Arthur, R.S., et al., *Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study*. Cancer Causes Control, 2019. 30(4): p. 355-363.
23. Setiawan, V.W., et al., *Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium*. Am J Epidemiol, 2012. 176(4): p. 269-78.
24. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 1983. 15(1): p. 10-17.
25. Bjørge, T., et al., *Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women*. Int J Cancer, 2007. 120(2): p. 378-83.
26. Gehrig, P.A., et al., *Association between uterine serous carcinoma and breast cancer*. Gynecol Oncol, 2004. 94(1): p. 208-11.
27. Ferriss, J.S., et al., *Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2021: p. ijgc-2021-002753.

28. Lu, K.H. and R.R. Broaddus, *Endometrial Cancer*. N Engl J Med, 2020. 383(21): p. 2053-2064.
29. de Jonge, M.M., et al., *Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2 associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report*. Eur J Cancer, 2017. 72: p. 215-225.
30. Pennington, K.P., et al., *BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma*. Cancer, 2013. 119(2): p. 332-8.
31. Njoku, K., et al., *Endometrial cancer prevention in high-risk women*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020. 65: p. 66-78.
32. Meyer, L.A., R.R. Broaddus, and K.H. Lu, *Endometrial cancer, and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations*. Cancer Control, 2009. 16(1): p. 14-22.
33. Koskas, M., et al., *Cancer of the corpus uteri: 2021 update*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2021. 155: p. 45-60.
34. Glasspool, R.M. and I.A. McNeish, *Clear Cell Carcinoma of Ovary and Uterus*. Current Oncology Reports, 2013. 15(6): p. 566-572.
35. Sherman, M.E., et al., *Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas*. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 1997. 10(10): p. 963-968.
36. Suarez, A.A., A.S. Felix, and D.E. Cohn, *Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century*. Gynecol Oncol, 2017. 144(2): p. 243-249.
37. institute, n.n.c. *The Cancer Genome Atlas Program*. 2022 [cited 2022; Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>].
38. Kandoth, C., et al., *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. Nature, 2013. 497(7447): p. 67-73.
39. Stelloo, E., et al., *Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts*. Clin Cancer Res, 2016. 22(16): p. 4215-24.
40. Concin, N., et al., *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2021. 31(1): p. 12-39.
41. Talhouk, A., et al., *Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer*. Cancer, 2017. 123(5): p. 802-813.

42. Stelloo, E., et al., *Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer*. *Ann Oncol*, 2017. 28(1): p. 96-102.
43. Alexa, M., A. Hasenburger, and M.J. Battista, *The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions*. *Cancers*, 2021. 13(6): p. 1478.
44. Santoro, A., et al., *New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines*. *Cancers*, 2021. 13(11): p. 2623.
45. Talhouk, A., et al., *A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers*. *British Journal of Cancer*, 2015. 113(2): p. 299-310.
46. Tumours, W.C.o., *Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours: 5th edition* ed. 2020.
47. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment, and follow-up*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. 26(1).
48. Soslow, R.A., et al., *Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists*. *International journal of gynaecological pathology*, 2019. 38(1 Suppl 1): p. S64.
49. León-Castillo, A., et al., *Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(29): p. 3388-3397.
50. McAlpine, J., A. Leon-Castillo, and T. Bosse, *The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses*. *J Pathol*, 2018. 244(5): p. 538-549.
51. Singh, N., et al., *Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade)*. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2019. 38: p. S93-S113.
52. Wortman, B., et al., *Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial*. *Gynecologic oncology*, 2018. 151(1): p. 69-75.
53. Cho, K.R., et al., *International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines from the Special Techniques and Ancillary Studies Group*. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2019. 38: p. S114-S122.



54. Travaglino, A., et al., *Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups*. Arch Gynecol Obstet, 2020. 301(6): p. 1355-1363.
55. Charo, L.M. and S.C. Plaxe, *Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019*. F1000Research, 2019. 8: p. F1000 Faculty Rev-849.
56. van den Heerik, A., et al., *Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy*. Int J Gynecol Cancer, 2021. 31(4): p. 594-604.
57. Hamilton, C., et al., *Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers*. British journal of cancer, 2006. 94(5): p. 642-646.
58. Ayeni, T.A., et al., *Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas*. Gynecologic oncology, 2013. 129(3): p. 478-485.
59. Soslow, R.A., et al., *Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences*. The American journal of surgical pathology, 2007. 31(7): p. 979-987.
60. Voss, M.A., et al., *Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—a clinical and pathological evaluation*. Gynecologic oncology, 2012. 124(1): p. 15-20.
61. Murali, R., et al., *High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations*. Int J Gynecol Pathol, 2019. 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): p. S40-s63.
62. Abdulfatah, E., et al., *Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: Evaluation of Prognostic Parameters in a Multi-institutional Cohort of 165 Cases*. International journal of gynaecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society, 2017. 27(8): p. 1714-1721.
63. Pedra Nobre, S., et al., *Comparison of minimally invasive versus open surgery in the treatment of endometrial carcinosarcoma*. Int J Gynecol Cancer, 2020. Aug;30(8):1162-1168(1525-1438 (Electronic)).
64. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. 67(2): p. 93-99.

65. Stålberg, K., et al., *Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study*. Acta Oncologica, 2019. 58(11): p. 1628-1633.
66. Conlon, N., et al., *Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best*. The American journal of surgical pathology, 2014. 38(12): p. 1583-1587.
67. Conlon, N., et al., *Grading Uterine Endometrioid Carcinoma: A Proposal That Binary Is Best*. The American Journal of Surgical Pathology, 2014. 38(12): p. 1583-1587.
68. Folkins, A.K., et al., *Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies*. Modern Pathology, 2010. 23(8): p. 1073-1079.
69. Winer, I., et al., *Significance of Lymphovascular Space Invasion in Uterine Serous Carcinoma: What Matters More; Extent or Presence?* International Journal of Gynecological Pathology, 2015. 34(1): p. 47-56.
70. Kuroki, J., et al., *Relationship between the classification of vascular invasion severity and the prognosis of uterine endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2003. 13(1): p. 47-52.
71. Bosse, T., et al., *Substantial lymph-vascular space invasion (ILV) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials*. Eur J Cancer, 2015. 51(13): p. 1742-50.
72. Meydanli, M.M., et al., *Is It Possible to Develop a Prediction Model for Lymphovascular Space Invasion in Endometrioid Endometrial Cancer?* International Journal of Gynecological Pathology, 2020. 39(3): p. 213-220.
73. Koh, W.J., et al., *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. 16(2): p. 170-199.
74. Kimyon Comert, G., et al., *Blood Vessel Invasion in Endometrial Cancer Is One of the Mechanisms of Spread to the Cervix*. Pathology & Oncology Research, 2019. 25(4): p. 1431-1436.
75. Stewart, C.J.R., et al., *Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa from Metastatic Spread Between These and Other Sites*. International journal of gynaecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 2019. 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): p. S75-S92.

76. Watanabe, Y., et al., *Evaluation of Parametrial Spread in Endometrial Carcinoma*. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. 116(5): p. 1027-1034.
77. National Comprehensive Cancer Network. *Uterine Neoplasms (Version 1.2020)*. July 14, 2020]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine_blocks.pdf).
78. Kitchener, H., et al., *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. *Lancet (London, England)*, 2008. 373(9658): p. 125-136.
79. (UICC), U.f.I.C.C., *TNM classification of malignant tumours. 8th ed.* 8th edition ed. December 2016: Wiley Blackwell.
80. Accorsi, G.S., et al., *Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020. 27(4): p. 938-945.e2.
81. Mariani, A., et al., *High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy*. *Gynecol Oncol*, 2004. 95(1): p. 120-6.
82. Mariani, A., et al., *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging*. *Gynecologic Oncology*, 2008. 109(1): p. 11-18.
83. Timmermans, A., et al., *Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women with Postmenopausal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. 116(1): p. 160-
84. Colombo, N., et al., *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up*. *Annals of oncology*, 2013. 24: p. vi33- vi38.
85. Peters, E.E.M., et al., *Reproducibility of lymphovascular space invasion (ILV) assessment in endometrial cancer*. *Histopathology*, 2019. 75(1): p. 128-136.
86. Tortorella, L., et al., *Substantial lymph-vascular space invasion (ILV) as A predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer*. *J Gynecol Oncol*, 2021. 32(2): p. e11.
87. Goel, G., et al., *A Prospective Observational Study Evaluating the Accuracy of MRI in Predicting the Extent of Disease in Endometrial Cancer*. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 2019. 10(1): p. 220-224.
88. Alcázar, J.L., et al., *Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. *J Gynecol Oncol*, 2017. 28(6): p. 0.

89. Yang, T., et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) and three-dimensional transvaginal ultrasonography scanning for preoperative assessment of high-risk women with endometrial cancer*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2019. 25: p. 2024.
90. Concin, N., et al., *European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2021. 31(12): p. 1508-1529.
91. Abu-Rustum, N.R., et al., *NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version : Featured Updates to the NCCN Guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2020. 18(6): p. 660-666.
92. Ries, L.A.G., *Cancer survival among adults: US SEER program, 1988-2001, patient and tumour characteristics*. 2007: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ....
93. Signorelli, M., et al., *Modified Radical Hysterectomy Versus Extrafascial Hysterectomy in the Treatment of Stage I Endometrial Cancer: Results From the ILIADE Randomized Study*. Annals of Surgical Oncology, 2009. 16(12): p. 3431-3441.
94. *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. The Lancet, 2009. 373(9658): p. 125-136.
95. Panici, P.B., et al., *Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2008. 100(23): p. 1707-1716.
96. Bogani, G., et al., *Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2019. 153(3): p. 676-683.
97. Holloway, R.W., et al., *Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis*. Gynecol Oncol, 2016. 141(2): p. 206-210.
98. Zhai, L., et al., *Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comprehensive Review*. Front Oncol, 2021. 11: p. 701758.
99. Ignatov, A., et al., *Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer*. Gynecologic Oncology, 2019. 154(3): p. 475-479.
100. Olawaiye, A.B. and D.G. Mutch, *Lymph node staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual*. Gynecol Oncol, 2018. 150(1): p. 7-8.

101. Frumovitz, M., et al., *Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial*. The Lancet. Oncology, 2018. 19(10): p. 1394-1403.
102. Papadia, A., et al., *The impact of different doses of indocyanine green on the sentinel lymph node mapping in early-stage endometrial cancer*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2018. 144(11): p. 2187-2191.
103. Barlin, J.N., et al., *The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes*. Gynecol Oncol, 2012. 125(3): p. 531-5.
104. Khoury-Collado, F., et al., *Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed?* Gynecol Oncol, 2009. 115(3): p. 453-5.
105. Abu-Rustum, N.R., *Update on sentinel node mapping in uterine cancer: A 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. J Obstet Gynaecol Res, 2014. 40(2): p. 327-34.
106. Schiavone, M.B., et al., *Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping*. Ann Surg Oncol, 2016. 23(1): p. 196-202.
107. Soliman, P.T., et al., *A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2017. 146(2): p. 234-239.
108. Cusimano, M.C., et al., *Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging*. JAMA Surg, 2021. 156(2): p. 157-164.
109. Persson, J., et al., *Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards paradigm shifts in surgical staging*. European journal of cancer (Oxford, England: 1990), 2019. 116: p. 77-85.
110. Lindqvist, E., et al., *Lymphedema after treatment for endometrial cancer – A review of prevalence and risk factors*. European Journal of Obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology, 2017. 211: p. 112-121.
111. Volpi, L., et al., *long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence, and potential risk factors: a single institution experience*. Int J Gynecol Cancer, 2019. 29(2): p. 312-319.
112. Randall, M.E., et al., *Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer*. J Clin Oncol, 2019. 37(21): p. 1810-1818.



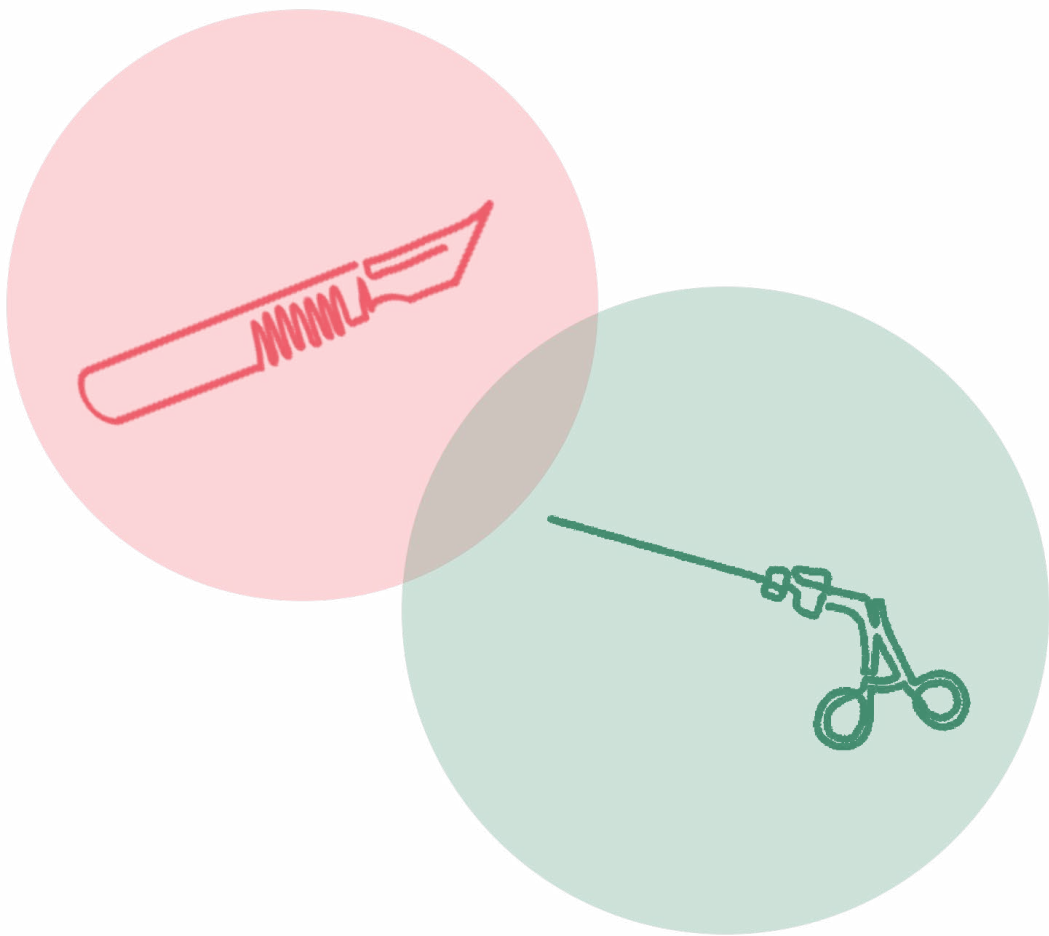
113. Nout, R.A., et al., *Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial*. Lancet, 2010. 375(9717): p. 816-23.
114. McAlpine, J.N., et al., *Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis*. Cancer, 2021. 127(14): p. 2409-2422.
115. Fader, A.N., et al., *Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu*. J Clin Oncol, 2018. 36(20): p. 2044-2051.
116. Ott, P.A., et al., *Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEY-NOTE-028 Study*. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(22): p. 2535-2541.
117. Makker, V., et al., *Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer*. Journal of clinical oncology, 2020. 38(26): p. 2981.
118. Makker, V., et al., *Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer*. New England Journal of Medicine, 2022. 386(5): p. 437-448.
119. Post, C.C.B., et al., *PARP and PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition in recurrent or metastatic endometrial cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2020. 152: p. 1.
120. Musacchio, L., et al., *PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives*. Cancer Manag Res, 2020. 12: p. 6123-6135.
121. Ethier, J.-L., et al., *Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis*. Gynecologic Oncology, 2017. 147(1): p. 158-166.
122. Walker, J., et al., *Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP 2*. J Clin Oncol, 2009. 22: p. 3248.
123. Janda, M., et al., *Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial*. Jama, 2017. 317(12): p. 1224-1233.
124. Galaal, K., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early-stage endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2018(10).
125. Fader, A.N., et al., *Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high-grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centres*. Gynecol. Oncol, 2012. 126(2): p. 180-185.

126. Monterossi, G., et al., *Minimally Invasive Approach in Type II Endometrial Cancer: Is It Wise and Safe?* J Minim Invasive Gynecol, 2017. 24(3): p. 438- 445.
127. Nieto, V.L., et al., *Use and outcomes of minimally invasive hysterectomy for women with non-endometrioid endometrial cancers.* Am J Obstet Gynecol, 2018. 219(5): p. 463.e1-463.e12.
128. Scaletta, G., et al., *Comparison of minimally invasive surgery with a laparotomic approach in the treatment of high-risk endometrial cancer: A systematic review.* Eur J Surg Oncol, 2020. 46(5): p. 782-788.
129. Vardar, M.A., et al., *Laparoscopic surgery for low, intermediate, and high- risk endometrial cancer.* J Gynecol Oncol, 2019. 30(2): p. e24.
130. Walker, J.L., et al., *Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study.* J Clin Oncol, 2012. 30(7): p. 695-700.
131. Ramirez, P.T., et al., *Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer.* N Engl J Med, 2018. 379(20): p. 1895-1904.
132. Drezner, Z., O. Turel, and D. Zerom, *A Modified Kolmogorov-Smirnov Test for Normality.* Communications in Statistics-Simulation and Computation, 2010. 39(4): p. 693-704.
133. Vogel, T.J., et al., *An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centres.* J Gynecol Oncol, 2015. 26(1): p. 25-31.
134. Koskas, M., et al., *Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer.* Eur J Cancer, 2016. 65: p. 185-191.
135. Churchill, S.J., et al., *Radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a survey of the Society of Gynecologic Oncology and gynecologic oncology fellows-in-training.* Int J Gynecol Cancer, 2015. 25(4).
136. Padilla-Iserte, P., et al., *Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery.* American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2020.
137. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. *A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIREs trial): a multicentre, prospective, cohort study.* Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):384-392. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28159465.

138. Marcus, R.K., et al., *Facilitation of Surgical Innovation: Is It Possible to Speed the Introduction of New Technology While Simultaneously Improving Patient Safety?* Ann Surg, 2019. 270(6): p. 937-941.
139. McCulloch, P., et al., *No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations.* Lancet, 2009. 374(9695): p. 1105-12.



# 10 ANEXOS

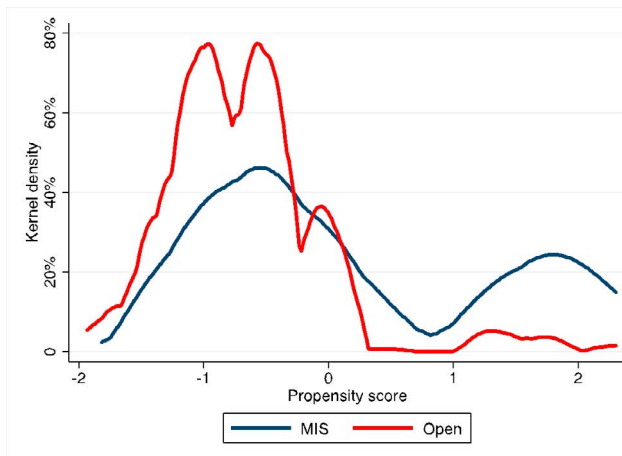




# 10. ANEXOS

## Figuras suplementarias

### BEFORE MATCHING



### AFTER MATCHING

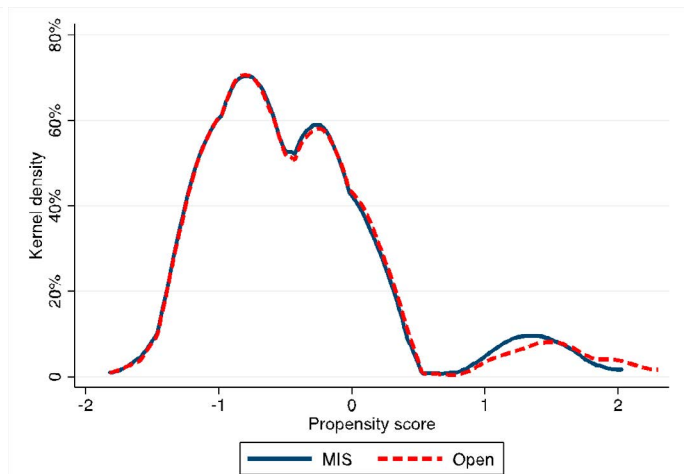


Figura suplementaria S1. Evaluación del equilibrio del modelo. CMI, cirugía mínimamente invasiva

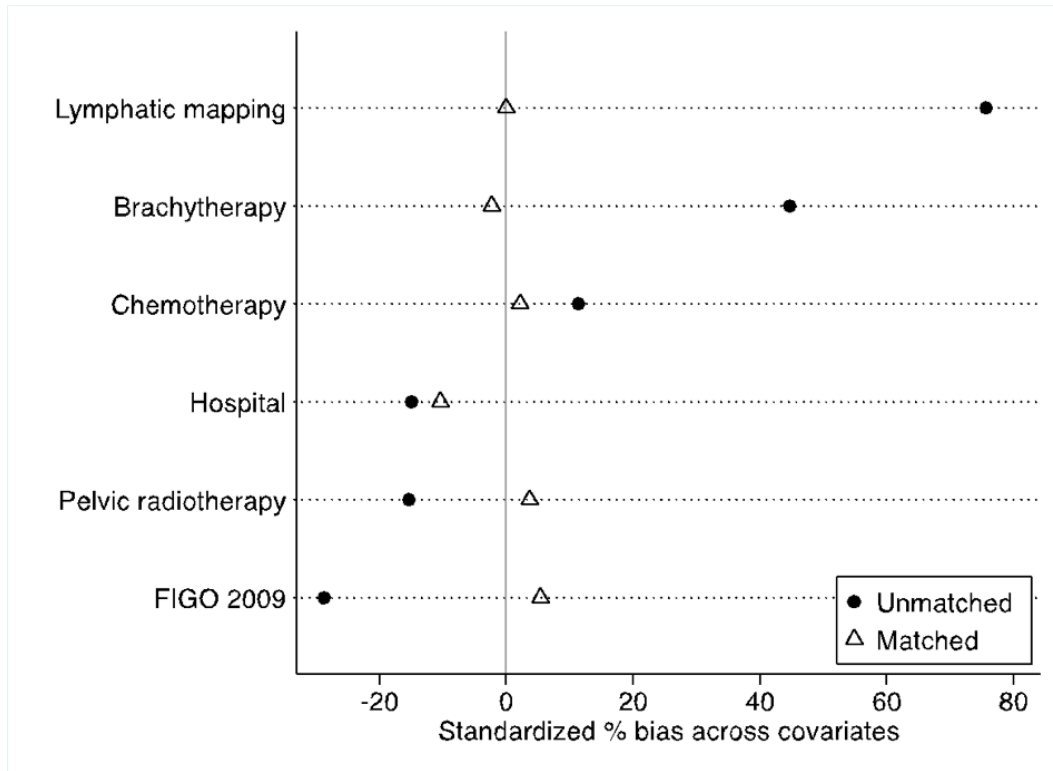


Figura suplementaria S2. Sesgo porcentual influenciado por las covariables. FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

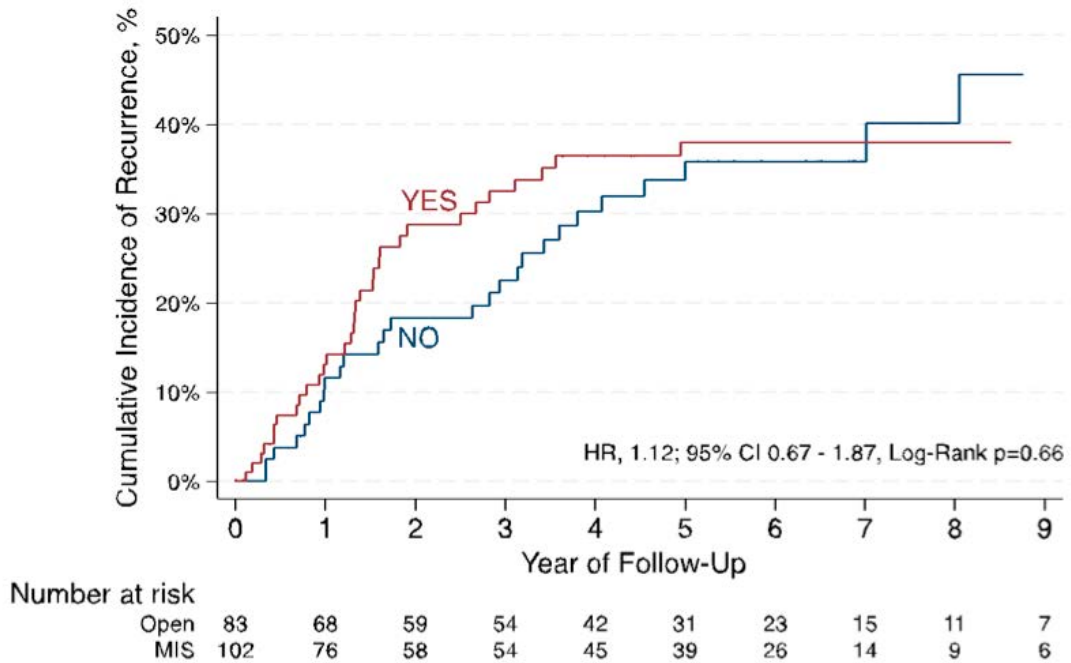


Figura suplementaria S3. Incidencia acumulada de recurrencia con y sin el manipulador. IC: intervalo de confianza; HR: razón de riesgo; CMI, cirugía mínimamente invasiva

Tabla suplementaria S1. Resumen de los tipos histológicos de cáncer endometrial

Essential features	Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
	<p>Estrogen driven carcinoma of the endometrium with a well-defined precursor lesion: atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia</p> <p>80% of all endometrial carcinomas 6th decade. No race predilection. Increased circulating estrogen (typical obese women)</p>	<p>High grade estrogen independent carcinoma of the endometrium showing marked cytologic atypia</p> <p>5-10% of all endometrial carcinomas. Postmenopausal, non-obese women. More often African American women.</p>	<p>Diagnosed based on characteristic morphology</p> <p>&lt; 5% of all endometrial carcinomas. Older postmenopausal women.</p>	<p>Two different endometrial carcinomas component (one of which is serous or clear cell). The minor component accounting for at least 5% of the tumoral area</p> <p>3-10% present with microscopic features of two or more histologic subtypes Frequency order: Endometrioid and serous carcinoma followed by endometrioid and clear cell carcinoma.</p>	<p>Biphasic tumor with malignant epithelial and sarcomatous components</p> <p>Rare (&lt; 5% of gynecological carcinomas) Postmenopausal women Higher incidence in black women</p>
Epidemiology					
Sites	<p>Uterine corpus (endometrium, endometrial polyps or adenomyosis). Cervical: rare. Any endometriosis location.</p>	Uterine corpus	Uterine corpus	Uterine corpus	Uterine corpus But also possible in the cervix, ovaries, fallopian tubes, vagina, peritoneum and extragenital sites
Pathophysiology	<p>Chronic estrogenic stimulation unopposed by progesterone</p>	<p>Often arises within endometrial polyps through an atrophic endometrium. TP53 mutations Also: alterations of PI3K / AKT / mTOR and MAPK pathways</p>	<p>Heterogeneity of molecular pathogenesis. The classic clinical profile of clear cell carcinoma: p53, POLE and mismatch repair wild type</p>	<p>It is not fully described. Some carcinomas may represent collision tumors, with different molecular alterations in the different histotypes with no overlap at all, while others show both components sharing certain mutations suggesting both arise from a common origin with subsequent divergence. (Coenegrats, KÖBEL)</p>	<p>Carcinomatous cells convert themselves to sarcomatous cells via epithelial to mesenchymal transition.</p>

Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Premenopausal: PCOS, Chronic anovulation.</li> <li>2. Peri and postmenopausal: Exogenous estrogen (supplementation or Cancer treatment).</li> <li>3. Any age: Obesity, ovarian pathology secretin hormones, Inherited cancer syndromes (Sdr. Lynch...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutations in TP53</li> <li>Possible association with BRCA1/2 mutations</li> </ul>	Unknown	A single tumor with varied morphology True collision tumors are rare. (KOBEL)	<p>Most of them are sporadic Association factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoxifen use and pelvic radiation</li> <li>chronic estrogen exposure,</li> <li>nulliparity</li> <li>diabetes</li> <li>obesity</li> </ul>
<p>Abnormal, dysfunctional or postmenopausal bleeding more frequent.</p>	<p>Postmenopausal bleeding</p> <p>Disease outside uterus more likely than endometrioid carcinomas</p>	<p>Postmenopausal bleeding</p> <p>Confined to the uterus in the majority of cases</p>	<p>Postmenopausal bleeding</p> <p>There are no significant differences in demographic, clinical, or pathologic variables among mixed compared with pure uterine papillary serous carcinoma cases (roel..)</p>	<p>Vaginal bleeding, abdominal mass and pelvic pain</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10% of patients have distant metastasis at presentation</li> <li>Extrauterine spread in up to 45% of patients at presentation</li> </ul>
<p>-Endometrial biopsy - Curettage or polypectomy because of a postmenopausal bleeding</p> <p>-Hysteroscopy</p> <p>-Hysterectomy for benign conditions: Incidental carcinomas.</p> <p>-Incidental finding on cervical cytology screening or endocervical curettings</p>	<p>-Endometrial biopsy</p> <p>-Curettage or polypectomy because of a postmenopausal bleeding</p> <p>-Hysterectomy for benign conditions: Incidental carcinomas.</p>	<p>- Endometrial biopsy</p> <p>- Curettage</p>	<p>- Endometrial biopsy</p> <p>-Curettage</p>	<p>Only confirmed after surgical resection</p>
Etiology	Clinical features	Diagnosis		

	Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
<b>Prognostic factors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIGO / TNM stage</li> <li>FIGO grade:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Low grade (FIGO grades 1 and 2 ) compared with high grade (FIGO grade 3) tumors. -Others: age, tumor size, histologic features (lymphovascular invasion, microcystic elongated and fragmented glands (MELF ) pattern invasion)</li> <li>Molecular features</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higher stage</li> <li>Age &gt; 60</li> <li>Race (African American) are associated with increased mortality (McGunigal M 2017)</li> <li>Molecular features</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age</li> <li>Stage.</li> <li>Molecular features</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage</li> <li>Age</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 year survival rate:30%</li> <li>Stage</li> <li>Presence of heterologous elements</li> </ul>
<b>Gross description</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mass arising from endometrial surface</li> <li>Texture: exophytic and friable</li> <li>Tumor -myometrial interface slightly demarcated.</li> </ul>	<p>There is not a unique gross finding which would separate serous from nonserous carcinoma. Endometrial polyp may be present</p>			<p>Polypoid lesions Fleshy, bulky and friable Hemorrhage and necrosis May fill uterine cavity and protrude through cervical os</p>
<b>Microscopic (histologic) description</b>	<p>Architecture</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>back to back glands lacking intervening stroma</li> <li>Cribriform or microacinar configurations</li> <li>Complex papillary, micropapillary or villoglandular structures</li> </ul>	<p>Architecture:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Papillary with or without appreciable fibrovascular cores;possible micropapillary pattern</li> <li>Slit-like spaces</li> <li>Gland-like spaces may be observed (but luminal borders are less sharp as they used to be seen in endometrioid carcinoma)</li> <li>Solid growth</li> </ul>	<p>Architectural:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid, glandular or papillary or a combination of these</li> <li>Cytological features</li> <li>Polygonal cells with moderate to abundant clear or eosinophilic cytoplasm</li> <li>Hobnail cells and flat cells</li> <li>carcinoma in an otherwise typical tumor</li> </ul>		<p>Carcinomatous elements:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>G3 endometrioid or serous carcinoma or mixed</li> <li>50 - 75% serous or mixed serous and high grade</li> <li>Sarcomatous elements:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Spindle and pleomorphic</li> <li>50% (rhabdomyo- sarcoma and chondrosarcoma) Angiolymphatic invasion more commonly of the carcinomatous component</li> </ul> </li> </ul>

## Endometrioid carcinoma

## Conventional pattern:

- Traverses beyond confines of typically irregular endomyometrial junction without intervening rim of benign marker glands or endometrial stroma
- Presence or not of stromal response: fibroblastic proliferation, edema and inflammatory cells.
- Ratio of myoinvasion is crucial to staging: Numerator: depth of furthest invasion (endomyometrial junction to deepest focus of invasive glands) Denominator: myometrial thickness (distance from endomyometrial junction to uterine serosa)

## Patterns of invasion

- Microcystic, Elongated and Fragmented (MELF): Associated with low FIGO grade, higher rate of lymphovascular invasion and lymph node metastases but not overall survival.
- Adenoma malignum: be careful with an underestimation depth of invasion The endo-myometrial juncture, which is undulating, must be considered when assessing myometrial invasion.

- Grade 1: 5% or less nonsquamous solid growth pattern
- Grade 2: 6 - 50% nonsquamous solid growth pattern

- Grade 3: > 50% nonsquamous solid growth pattern Nuclear atypia exceeding that expected for the architectural grade increases FIGO grade by 1

The ESGO-ESTRO-ESP recommendation is a binary FIGO grading: grade 1 and grade 2 carcinomas are low-grade and grade 3 are high-grade carcinomas.

## Altered differentiation / metaplasia: -Squamous, morular and mucinous differentiation are characteristically associated to endometrioid type adenocarcinomas;

generally not observed in serous, clear cell or other histotypes -Squamous or "squamous" morular: usually banal but occasionally cytologically malignant; former can be glycogenated which imparts appearance of clear cytoplasm -Mucinous: intracytoplasmic mucin (intraluminal mucin pooling does not qualify) -Secretory:

sub / supranuclear vacuolization -Ciliated / tubal: resembles fallopian tube lining; scattered cells with apical terminal bars and ciliation Papillary type variants:

Villoglandular nonvillous papillae Micropapillae Microglandular hyperplasia-like: microcystic, microacinar glands with intraluminal neutrophils Spindled: bland spindling of carcinomatous cells merging with epithelioid carcinomatous component Corded and Hyalinized Endometrial Carcinoma Small (CHEC): linear cords of carcinoma cells molded by an abundant myxohyaline background Mixed endometrial carcinoma: Defined as combination of at least 2 endometrial histologic subtypes (most commonly endometrioid and serous), the minor component of which must constitute at least 5% of tumor volume on resection specimen (WHO 2014) Distinction important as prognosis is similar to that of the higher grade component (i.e. serous, clear cell, neuroendocrine) Dedifferentiated endometrial carcinoma: Abrupt transition from well differentiated (FIGO 1 - 2) to undifferentiated carcinoma



Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
<p>No common diagnostic technique Can be identified incidentally on estándar Papanicolaou smears: endometrial cells in cervical Pap of a woman ≥ 45 years is considered abnormal and should be reported Positive pelvic washings may add to the effect of other risk factors.</p>	<p>Similar to ovarian high grade serous carcinoma (Nuclear hyperchromasia, Irregular nuclear contours, Irregular coarse chromatin and Prominent cherry-red nucleoli)</p>			<p>In cervicovaginal smears, endometrial and peritoneal aspirates Fine needle aspiration can be especially useful documenting recurrent or metastatic disease; demonstration of both components can be difficult</p>
<p>PAX8, CK7, ER / PR and vimentin</p>	<p>p53: mutation type staining either strong and diffuse, complete absence of staining (“null type” pattern) or abnormal cytoplasmic localization p16: often strong and diffuse (not related to HPV infection) AE1 / AE3 and CK7: strong membranous staining PAX8: strong nuclear staining MLH1, MSH1, MSH2 and MSH6</p>	<p>HNF-1B (67 - 100%) Napsin A (56 - 93%) AMACR (75 - 88%) Mismatch repair (MMR) expression is intact in 80 - 90% CK7 p53 (wild type pattern in 67% of cases)</p>	<p>Depend on the histologic componen</p>	<p>Carcinomatous component: PAX8, EMA, cytokeratin Aberrant p53 ER, PR Sarcomatous component: Aberrant p53 Rhabdomyosarcoma: desmin and myogenin Liposarcoma and chondrosarcoma: S100</p>
<p>p53 wild type (patchy and weak expression in scattered nuclei) p16 mosaic (patchy and weak nuclear / cytoplasmic expression)</p>	<p>CK20: no expression ER / PR: decreased expression; often negative or focally positive in approximately 50% of cases WT-1: maybe focally positive in 30% of cases; if strong and diffuse, extrauterine serous carcinoma enters the differential</p>	<p>ER / PR: CD10</p>	<p>Depend on the histologic component</p>	

Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
<p>The Cancer Genome Atlas:            POLE mutated (ultramutated):            Most of the grade 3 endometrial endometrioid carcinomas            Microsatellite instability (MSI) (hypermutated): More common in grade 3 endometrioid endometrioid carcinomas            Copy number low: Most of the grade 1 - 2 endometrioid endometrioid carcinomas            Copy number high (serous-like): Most of the serous and a minor proportion of grade 3 endometrioid carcinomas            Hereditary nonpolyposis colon cancer / Lynch syndrome: Universal test for all endometrioid carcinomas: MMR IHC (plus analysis of MLH1 promotor methylation status in case of immunohistochemical loss of MLH1 / PMS2 expression) or MSI tests should be performed in all endometrioid carcinomas, irrespective of histologic subtype of the tumor</p>	<p>80 - 90%: Mutations in TP53            24 - 40%: PIK3CA Uncommon: PTEN and ARID1A mutations            High somatic copy number abnormalities</p>	<p>Around 50% are related to p53 abnormal, mismatch repair deficient or POLE mutant            Occasional KRAS or PIK3CA mutations, without PTEN or TP53 abnormalities</p>	<p>MMRd mixed carcinomas might be considered comparable to MMRd Endometrioid. All POLEmut mixed carcinomas are already considered to be at low risk. In the absence of POLEmut and MMRd signatures, all mixed carcinomas must be treated as if they were serous endometrioid carcinomas.</p>	<p>TP53 PIK3CA, PTEN, PIK3R1) Other :FBXW7, PPP2R1 , CDH4, KRAS, ARID1A, ARHGAP35, SPOP, RB1, UZAF1, ZBTB7B</p>

Endometrioid carcinoma	Serous carcinoma	Clear cell carcinoma	Mixed Carcinoma	Carcinosarcoma
<p>Benign endometrial metaplasias            Benign endometrial metaplasias            Secretory endometrium            Malignant / premalignant            Atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia (AH / EIN)            Atypical polypoid adenomyoma (APA)            Endometrioid serous carcinoma (ESC); Mimics: endometrial endometrioid carcinoma with papillary architecture (villoglandular, small nonvillous papillae, micropapillae)            Endometrioid endometrioid carcinoma with ciliated / tubal metaplasia            Endometrioid clear cell carcinoma (CCC)            Endometrioid endometrioid carcinoma with glycogenated squamous metaplasia            Endometrioid endometrioid carcinoma with secretory features            Endocervical usual type adenocarcinoma (ECA)            EEC with mucinous metaplasia            Microglandular hyperplasia-like EEC: Uterine carcinosarcoma (CS)            Corded and Hyalinized Endometrioid Carcinoma (CHEC)            Spindled variant of endometrioid endometrioid carcinoma</p>	<p>Villoglandular pattern of Endometrioid endometrioid carcinoma            Endometrioid clear cell adenocarcinoma            Mixed carcinoma            Involvement of the endometrium by tubo-ovarian carcinoma            dxexal mass            WT-1 often strong and diffuse in extrauterine primary serous carcinoma            Metaplastic changes</p>	<p>Clear cell carcinoma of ovarian origin            Endometrioid serous carcinoma            Endometrioid endometrioid carcinoma with clear cell or secretory change.            Arias-Stella reaction: Clear cell carcinoma of cervical origin: Metastatic renal cell carcinoma, clear cell type</p>	<p>Morphologic variants of specific type of carcinoma:            Glandular serous carcinomas.            Papillary endometrioid carcinomas.            Endometrioid carcinoma with squamous differentiation and glucogenic change.            Endometrioid carcinoma admixed with mucinous carcinoma.            Dedifferentiated endometrioid carcinoma.            Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor)</p>	<p>Endometrioid carcinoma with spindle cell differentiation and corded and hyalinized endometrioid carcinoma: Undifferentiated carcinoma            Desmoplastic stromal reaction in high grade endometrioid or undifferentiated carcinoma            Endometrioid adenocarcinoma with metaplastic osteoid elements            Müllerian adenocarcinoma            Combined adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma : Mesonephric carcinomas            Undifferentiated uterine sarcoma</p>

Tabla suplementaria S2.

Comparación de la distribución del año de la cirugía entre cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva (CMI) en la cohorte previa al emparejamiento

Año de la cirugía	Abierta (n = 363)	CMI (n = 263)	P
1999	15 (4.1)	0 (0.0)	< 0.001
2000	11 (3.0)	0 (0.0)	0.005
2001	20 (5.5)	0 (0.0)	< 0.001
2002	36 (9.9)	0 (0.0)	< 0.001
2003	26 (7.2)	0 (0.0)	< 0.001
2004	30 (8.3)	1 (0.4)	< 0.001
2005	31 (8.5)	2 (0.8)	< 0.001
2006	18 (4.9)	4 (1.5)	0.022
2007	27 (7.4)	6 (2.3)	0.005
2008	25 (6.9)	12 (4.6)	0.229
2009	20 (5.5)	22 (8.5)	0.140
2010	24 (6.6)	20 (7.7)	0.596
2011	36 (9.9)	16 (6.2)	0.099
2012	19 (5.2)	29 (11.1)	0.006
2013	11 (3.0)	50 (19.2)	< 0.001
2014	8 (2.2)	52 (20.0)	< 0.001
2015	4 (1.1)	34 (13.1)	< 0.001
2016	2 (0.6)	12 (4.6)	0.001

Comparación de la distribución del año de la cirugía entre cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva (CMI) en la cohorte posterior al emparejamiento

Año de la cirugía	Abierta (n = 185)	CMI (n = 185)	P
1999	5 (2.7)	0 (0.0)	0.024
2000	3 (1.6)	0 (0.0)	0.084
2001	7 (3.8)	0 (0.0)	0.007
2002	18 (9.7)	0 (0.0)	< 0.001
2003	13 (7.0)	0 (0.0)	0.002
2004	15 (8.1)	1 (0.5)	0.003
2005	12 (6.5)	2 (1.1)	0.007
2006	9 (4.9)	3 (1.6)	0.074
2007	11 (5.9)	6 (3.2)	0.213
2008	13 (7.0)	10 (5.4)	0.523
2009	15 (8.1)	20 (10.8)	0.375
2010	13 (7.0)	19 (10.3)	0.259
2011	24 (12.9)	16 (8.7)	0.193
2012	11 (5.9)	27 (14.6)	0.006
2013	7 (3.8)	42 (22.7)	< 0.001
2014	4 (2.2)	25 (13.5)	< 0.001
2015	3 (1.6)	11 (5.9)	0.029
2016	2 (1.1)	3 (1.6)	0.677

**Tabla suplementaria S3. Resultados de la cirugía mínimamente invasiva con y sin manipulador uterino**

Outcome	Uterine manipulator (n = 83)	No uterine manipulator (n=102)	P
SLE a los 5 años (IC del 95%)	62.4 (50.4-72.3)	65.6 (59.5-71.1)	0.73
SLE a los 2 años (IC del 95%)	77.5 (66.7-85.2)	68.3 (62.4-73.5)	0.64
Supervivencia a los 5 años (IC del 95%)	72.5 (61.3-80.9)	69.9 (64.1-75.1)	0.29
Supervivencia a los 2 años (IC del 95%)	90.4 (81.7-95.1)	84.8 (80.1-88.5)	0.45
Recurrencia a los 5 años (IC del 95%)	35.9 (25.9-48.4)	35.8 (30.1-42.2)	0.54
Recurrencia a los 2 años (IC del 95%)	17.9 (11.1-28.4)	23.8 (19.2-29.6)	0.19
Días hasta la recurrencia, meses			0.03
Mediana	21	16	
IQR	11.4-43.8	6.3-25.6	

IC: Intervalo de confianza; SLE: Supervivencia libre de enfermedad ; IQR :Rango intercuartílico



