

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA I  
GINECOLOGIA

ESTUDIO DE LOS FACTORES BIOLÓGICOS DEL  
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO Y SU RELACIÓN  
CON LA SUPERVIVENCIA

JOSÉ BOU SERRA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 19 de desembre de 2008 davant un tribunal format per:

- Dr. Lorenzo Abad Martínez
- Dr. Xavier Iglesias Guiu
- Dr. Antonio Cano Sánchez
- Dr. Alfonso Herruzo Nalda
- Dr. Andrés Cervantes Ruipérez

Va ser dirigida per:  
Dr. Enrique Asins Codoñer

©Copyright: Servei de Publicacions  
José Bou Serra

---

Dipòsit legal: V-3727-2009  
I.S.B.N.: 978-84-370-7484-9

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Arts Gràfiques, 13 baix  
46010 València  
Spain  
Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRCIA Y GINECOLOGÍA



ESTUDIO DE LOS FACTORES BIOLÓGICOS DEL  
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO Y SU  
RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA

TESIS DOCTORAL

Doctorando: José Bou Serra

Director: Prof. Asoc. Dr. Enrique Asins Codoñer

Valencia, 2008



**Don Enrique Asins Codoñer, Profesor Asociado del Departamento de Pediatría Obstetricia y Ginecología, y Doctor en Medicina y Cirugía de dicho Departamento de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia,**

**CERTIFICA:**

**Que el trabajo titulado “Estudio de los factores biológicos del adenocarcinoma de endometrio y su relación con la supervivencia” ha sido realizado íntegramente por Don José Bou Serra bajo mi dirección.**

**Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.**

**Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a diez de julio de dos mil ocho.**

**Fdo: Enrique Asins Codoñer**



## **AGRADECIMIENTOS**

*A Enrique Asíns, por su desinteresada colaboración, incluso en las situaciones más adversas.*

*A Javier Monleón Alegre, por su motivación y empuje inicial para el desarrollo de la tesis.*

*A Javier Monleón Sancho, por su inestimable estímulo en los momentos más difíciles.*

*Al Servicio de Laboratorio de Hormonas, y en especial al Dr. Pascual Bolufer, jefe del Servicio.*

*Al Servicio de Documentación Clínica por su inestimable colaboración.*

*A mi mujer Pilar, por su inagotable paciencia y ayuda, por las incontables horas que ha tenido que aguantar durante el desarrollo de la tesis.*

*A mis hijos José, Daniel, Ana, Inés, Belén y Blanca.*



## ÍNDICE

I. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	7
II. INTRODUCCIÓN.....	13
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
IV. RESULTADOS.....	77
V. DISCUSIÓN.....	165
VI. CONCLUSIONES.....	195
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	205



**I. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS 7**

**II. INTRODUCCIÓN 13**

<b>1. EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>15</b>
<b>2. ETIOLOGÍA.....</b>	<b>16</b>
<b>3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....</b>	<b>17</b>
3.1. Adenocarcinoma endometriode.....	18
3.2. Adenocarcinoma mucinoso .....	18
3.3. Adenocarcinoma seroso.....	18
3.4. Adenocarcinoma de células claras.....	19
3.5. Adenocarcinoma mixto .....	19
3.6. Carcinoma escamoso .....	19
3.7. Carcinoma de células transicionales.....	20
3.8. Carcinoma de célula pequeña .....	20
3.9. Carcinoma indiferenciado .....	20
<b>4. CLÍNICA.....</b>	<b>20</b>
<b>5. DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>20</b>
5.1. Ecografía transvaginal e histerosonografía.....	21
5.2. Biopsia endometrial.....	21
5.3. Legrado uterino.....	22
5.4. Histeroscopia .....	23
5.5. Citología: cervical y endometrial .....	24
5.6. Resonancia magnética .....	25
<b>6. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO .....</b>	<b>26</b>
6.1. FACTORES PRONÓSTICOS .....	27
6.1.1. FACTORES CLÍNICOS. ....	29
6.1.1.1. Edad.....	29
6.1.1.2. Morbilidad concomitante.....	31
6.1.1.3. Otros factores clínicos .....	32
6.1.2. FACTORES HISTOPATOLÓGICOS Y ESTADIAJE .....	33
6.1.2.1. Grado histológico .....	33
6.1.2.2. Invasión miometrial.....	34
6.1.2.3. Invasión del espacio vascular .....	34
6.1.2.4. Citología peritoneal .....	35
6.1.2.5. Características macroscópicas del tumor.....	35
6.1.2.6. Subtipo histológico .....	37
6.1.2.7. Extensión tumoral: estadios.....	38
6.1.3. FACTORES BIOLÓGICOS O MOLECULARES .....	40
6.1.3.1. Receptores hormonales.....	40
6.1.3.2. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: “epidermal growth factor receptor”). .....	40
6.1.3.3. HER-2/neu (c-erbB-2). .....	41
6.1.3.4. Citometría de flujo: Ploidía y fracción de fase S (FFS). .....	43
6.1.3.5. Índice proliferativo .....	47
6.1.3.6. Proteína p53.....	48
6.1.3.7. Catepsina D .....	50

6.1.3.10. PS2.....	50
6.1.3.9. Marcadores tumorales.....	51
Ca 125.....	51
CA 19.9.....	51
CEA (antígeno carcino-embriionario).....	52
<b>7. DISEMINACIÓN TUMORAL .....</b>	<b>52</b>
<b>8. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS .....</b>	<b>53</b>
8.1. Estudio de extensión (clasificación clínica) .....	53
8.2. Clasificación quirúrgica: estadios y grado.....	54
8.2.1. Estadio I.....	55
8.2.2. Estadio II .....	55
8.2.3. Estadio III .....	55
8.2.4. Estadio IV .....	55
8.2.5. Grado arquitectural .....	55
8.2.6. Grado nuclear: .....	56
Notas al sistema de gradación: .....	56
<b>9. TRATAMIENTO .....</b>	<b>56</b>
9.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	56
9.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE .....	57
9.2.1. Radioterapia.....	58
9.2.1.1. Indicaciones de la radioterapia: .....	58
9.3. TRATAMIENTO PALIATIVO .....	58
9.3.1. Quimioterapia .....	58
9.3.2. Hormonoterapia .....	58
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS 61</b>	
<b>1. TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>63</b>
<b>2. VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>63</b>
2.1. Selección de variables. ....	63
2.2. Recogida de variables.....	64
2.3. Lista de variables. ....	65
2.3.1. Variables clínicas:.....	66
2.3.2. Variables analíticas:.....	66
2.3.3. Variables histopatológicas y estadio: .....	67
2.3.4. Variables moleculares: .....	68
2.3.5. Variables relacionadas con la evolución clínica:.....	70
<b>3. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
3.1. Análisis general de las variables. Parámetros estadísticos individuales.....	71
3.2. Análisis de la supervivencia y correlaciones entre variables. Análisis univariante. .....	72
3.3. Análisis multivariante.....	72

<b>1. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE CADA VARIABLE .....</b>	<b>77</b>
1.1. VARIABLES CLÍNICAS .....	77
1.2. VARIABLES ANALÍTICAS:.....	78
1.2.1. Marcadores tumorales.....	78
1.2.2. Hemograma: .....	79
1.3. VARIABLES MOLECULARES .....	79
1.3.1. Receptores hormonales.....	79
1.3.1.1. REC (receptor estrogénico citosólico).....	79
1.3.1.2. REN (receptor estrogénico nuclear) .....	79
1.3.1.3. REGF (receptor del factor de crecimiento epidérmico) .....	80
1.3.2. Catepsina D .....	80
1.3.3. Proteína ps2 .....	80
1.3.4. Proteína p53 .....	80
1.3.5. Oncogen HER-2/neu (c-erbB).....	80
1.3.6. Variables relacionadas con el ciclo celular.....	81
1.3.6.1. Fases G0-G1 .....	81
1.3.6.2. Fracción de fase S.....	81
1.3.6.3. Fase G2M .....	81
1.3.6.4. Índice proliferativo .....	82
1.3.6.4. Ploidía.....	82
1.4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS Y ESTADIAJE .....	82
1.4.1. Tipo histológico.....	82
1.4.2. Grado de diferenciación .....	82
1.4.3. Tipo de crecimiento tumoral.....	83
1.4.4. Infiltración miometrial.....	83
1.4.5. Afectación de cérvix.....	83
1.4.6. Afectación de parametrio.....	83
1.4.7. Afectación anexial (ovarios y/o trompas).....	83
1.4.8. Afectación ganglionar .....	84
1.4.9. Citología de lavado peritoneal.....	84
1.4.10. Embolización vascular y embolización linfática .....	84
1.4.11. Patología uterina asociada .....	84
1.4.12. Endometrio acompañante .....	84
1.4.13. Estadios.....	84
1.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA: .....	85
1.5.1. Recaída de la enfermedad, Intervalo libre de enfermedad, Supervivencia. .	85
<b>2. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA Y CORRELACIONES ENTRE VARIABLES. ....</b>	<b>86</b>
2.1. VARIABLES CLÍNICAS .....	86
2.1.1. Edad:.....	86
2.1.2. Tiempo en consultar .....	90
2.2. VARIABLES ANALÍTICAS.....	92
2.2.1. Marcadores tumorales.....	93
2.2.1.1. CEA: .....	93
2.2.1.2. CA 125: .....	97
2.2.2. Parámetros hematológicos.....	100

2.2.2.1. Hematocrito:.....	100
2.2.2.2. Hemoglobina:.....	102
2.3. VARIABLES MOLECULARES .....	103
2.3.1. Receptores hormonales.....	103
2.3.1.1. REC:.....	103
2.3.1.2. REN:.....	106
2.3.2. Catepsina D:.....	108
2.3.3. PS 2:.....	109
2.3.4. P53:.....	110
2.3.5. G2M:.....	110
2.4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS .....	112
2.4.1. Tipo histológico:.....	112
2.4.2. Grado de diferenciación:.....	115
2.4.3. Tipo de crecimiento tumoral (focal o difuso):.....	120
2.4.4. Invasión miometrial:.....	123
2.4.5. Afectación de cérvix:.....	128
2.4.6. Afectación parametrial:.....	132
2.4.7. Afectación anexial (ovarios y/o trompas):.....	137
2.4.8. Afectación ganglionar linfática:.....	142
2.4.9. Citología del lavado peritoneal:.....	146
2.4.10. Embolización vascular:.....	149
2.4.11. Embolización linfática:.....	153
2.4.12. Estadio:.....	154
<b>3. ANALISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX) .....</b>	<b>157</b>
<b>V. DISCUSIÓN. 165</b>	
<b>1. VARIABLES CLÍNICAS .....</b>	<b>165</b>
1.1. Edad.....	165
1.2. Menopausia.....	167
1.4. Diabetes .....	167
1.5. Sintomatología.....	167
1.6. Tiempo en consultar .....	167
1.7. Paridad.....	168
<b>2. VARIABLES ANALÍTICAS.....</b>	<b>169</b>
2.1. Marcadores tumorales.....	169
2.1.1. CEA .....	169
2.1.2. CA 125.....	169
2.2. Parámetros hematológicos.....	170
2.2.1. Hematocrito .....	170
2.2.2. Hemoglobina .....	170
<b>3. VARIABLES MOLECULARES .....</b>	<b>171</b>
3.1. Receptores hormonales.....	171
3.2. Catepsina D. ....	172
3.3. HER-2/neu.....	173
3.4. Ploidía.....	173
3.5. Fracción de fase S (FFS). ....	175

3.6. G2M e índice proliferativo.....	175
3.7. Proteína p53.....	176
<b>4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS Y ESTADIO.....</b>	<b>177</b>
4.1. Estadio.....	177
4.2. Tipo de crecimiento: focal o difuso.....	180
4.3. Patología uterina asociada.....	181
4.4. Tipo histológico.....	181
4.5. Grado de diferenciación.....	182
4.6. Invasión miometrial.....	186
4.7. Embolización vascular y linfática.....	188
4.8. Afectación anexial.....	189
4.9. Citología peritoneal.....	190
4.10. Afectación ganglionar linfática.....	191
<b>5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>193</b>
5.1. Recidivas.....	193
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>195</b>
<b>ANEXO 1: Curvas ROC</b>	<b>199</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>205</b>



## **I. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



El adenocarcinoma de endometrio (ACE) es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino en los países industrializados. La **incidencia** de esta enfermedad va en aumento en la mayoría de países industrializados, probablemente en relación con el aumento de la población de edad avanzada donde el ACE es más frecuente. En 1.994 los casos esperados de ACE en Estados Unidos eran 31.000<sup>1</sup>, pasando por los 36.100<sup>2</sup> de 1.998, hasta llegar a los 40.320 de 2.004<sup>3</sup>. En el mismo intervalo de 10 años el número de casos nuevos de carcinoma de ovario se ha mantenido más o menos estable (de 24.000 a 25.800), y el de cérvix ha disminuido de 15.000 a 10.000 nuevos casos. En Estados Unidos es el cuarto cáncer en frecuencia (6%) después del de mama (26%), pulmón (15%) y colorrectal (11%)<sup>3 4</sup>. En dicho país se estima que, en el año 2007, se diagnosticarán 39.080 nuevos casos de cáncer de cuerpo uterino, de los cuales el 97% son ACE, frente a los 22.430 casos de carcinoma de ovario y los 11.150 casos de cérvix<sup>4</sup>.

En cuanto a la **mortalidad**, representa actualmente la segunda causa de muerte por cáncer genital en la mujer norteamericana, tras el carcinoma de ovario. Para el año 2007 se estima que morirán en dicho país 7.400 pacientes a causa del tumor<sup>4</sup>. Esto supone un 3 % de la mortalidad por cáncer después del broncopulmonar (26%), mama (15%), colorrectal (10%), ovario (6%), páncreas (6%), leucemia (4%), y linfoma no Hodgkin (3%). Se estima que una de cada 30 o 40 mujeres desarrollará un adenocarcinoma de endometrio a lo largo de su vida. En España el número de muertes por cáncer de cuerpo uterino, en el año 2005, fue de 812<sup>5</sup>.

Los **factores pronósticos** clásicos que se usan en la actualidad, son dependientes de las características del tumor: estadio quirúrgico, tipo histológico, grado de diferenciación, afectación linfovascular, etc. No existe la misma unanimidad en cuanto a los factores biológicos tumorales, pues en la bibliografía existen claras contradicciones cuando se habla de: receptores hormonales, del factor de crecimiento epidérmico, proteína pS2, catepsina D, oncogén p53, oncogén HER2/neu, Bcl-2, oncogén p21, fase S, ploidía, neoangiogénesis, EMA, etc.

El cáncer de mama, junto al adenocarcinoma, son los tumores hormonodependientes "*in sensu estricto*" de la mujer. En el caso del cáncer de mama la hormonoterapia ha demostrado su eficacia y han empezado también a tener éxito tratamientos que se basan en la existencia en el tumor de diferentes factores biológicos como los receptores hormonales, oncogen neu, receptores del factor de crecimiento epidérmico, neoangiogénesis, etc. Mientras que en el adenocarcinoma de endometrio, el tratamiento hormonal solo tiene éxito en metástasis pulmonares y en un porcentaje inferior al 50%.

A pesar de la buena supervivencia que tienen las pacientes, diagnosticadas en su mayoría en estadios precoces, todavía existen numerosos casos que recaen a pesar de recibir un mismo tratamiento estandarizado, siendo las posibilidades de curación muy reducidas.

El porcentaje más numeroso de pacientes se encuentra en estadio I. Dicho grupo es el responsable del mayor número de pacientes, en términos absolutos, que desarrollan enfermedad recurrente. Por lo tanto, una de las cuestiones clínicas más importantes es cómo diferenciar entre las pacientes con alto riesgo de las que tienen bajo riesgo de enfermedad recurrente en las pacientes con estadio I.

Los principales factores pronósticos que influyen en la actitud terapéutica son el **estadio**, el **grado histológico** y la profundidad de **invasión miometrial**<sup>6</sup>. A través de ellos se intenta diferenciar 2 grupos principales de pacientes, en función del riesgo de presentar enfermedad extrauterina, en el momento del diagnóstico, y por tanto de padecer recurrencias: grupo de bajo riesgo y grupo de alto riesgo<sup>6</sup>. Es en este último grupo, donde se deben volcar todos los esfuerzos terapéuticos de una forma más agresiva, sirviéndose de tratamientos adyuvantes que complementen al quirúrgico, que es el principal. Igualmente importante es identificar al grupo de bajo riesgo, con el fin de evitar tratamientos excesivamente agresivos, con sus consecuentes costos y morbilidad<sup>6</sup>.

De todo lo expuesto, surge la necesidad de seguir avanzando en el estudio de los factores pronósticos, tratando de averiguar las posibles

relaciones existentes entre los distintos factores clínicos, patológicos y biológicos. Del mismo modo, determinar su influencia sobre la supervivencia, para así poder discriminar con una mayor exactitud que en la actualidad, las pacientes tributarias de un tratamiento más activo de las que no precisan tratamientos adyuvantes. Todo esto nos permitiría conseguir una mayor supervivencia entre las pacientes con mayor riesgo de enfermedad extrauterina, sin aumentar, o reduciendo, la morbimortalidad de las pacientes con menor riesgo de enfermedad extrauterina.

Para el ginecólogo oncológico, la búsqueda de factores pronósticos que le ayuden a discriminar los casos que van a recaer, es de una gran importancia, pues podría tratarlos de una forma diferente a la actual, para evitar las recaídas.

La conducta terapéutica en el adenocarcinoma de endometrio está basada en discriminar a las pacientes entre dos grupos, de alto y bajo riesgo, para recibir un tratamiento más o menos agresivo. Dichos grupos se establecen en función de unos factores pronósticos mundialmente reconocidos. Los más utilizados en la actualidad son el estadio, el grado de diferenciación y la profundidad de invasión miometrial.

Otros factores pronósticos estudiados en la literatura son de tipo clínico, principalmente la edad, y de tipo analítico como marcadores tumorales. En los últimos años han surgido nuevos factores pronósticos de tipo biológico o molecular. Sobre estos últimos existe una gran controversia en la literatura. Hay autores que defienden el valor pronóstico independiente de algunos de estos nuevos factores y que por tanto podrían ayudar a efectuar un pronóstico más exhaustivo.

La hipótesis que se plantea es la posibilidad de que todos estos factores pronósticos puedan estar relacionados con la supervivencia de manera independiente, así como con el resto de factores reconocidos.

En la actualidad la división en los 2 grupos, de alto y bajo riesgo, se lleva a cabo utilizando los factores histopatológicos. Según algunos estudios hay una serie de factores no histológicos que permitirían diferenciar en mejor o peor pronóstico a pacientes que presentaran un mismo estadio y grado. Se trataría, por tanto, de ajustar más, si cabe, el pronóstico de cada caso.

Los factores pronósticos del adenocarcinoma de endometrio presentan un alto grado de correlaciones.

De todo lo expuesto surgen una serie de objetivos a los que se quiere llegar con el siguiente trabajo:

- Analizar la presencia de una serie de variables de tipo clínico, analítico, histopatológico y moleculares en los casos estudiados.
- Determinar qué variables se correlacionan con la supervivencia en análisis univariante.
- Averiguar las correlaciones existentes entre las distintas variables con significación estadística sobre la supervivencia.
- Comparar, mediante análisis multivariante, la importancia de cada una de las variables, determinando cual de ellas presenta mayor influencia sobre la recurrencia.

## **II. INTRODUCCIÓN**



## 1. EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma de endometrio (ACE) es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino en los países industrializados. En Estados Unidos es el cuarto cáncer en frecuencia (6%) después del de mama (26%), pulmón (15%) y colorrectal (11%)<sup>3 4</sup>. En dicho país se estima que, en el año 2007, se diagnosticarán 39.080 nuevos casos de cáncer de cuerpo uterino, de los cuales el 97% son ACE, frente a los 22.430 de carcinoma de ovario y los 11.150 de cérvix, y que morirán 7.400 pacientes a causa del tumor<sup>4</sup>. Esto supone un 3 % de la mortalidad por cáncer en dicho país después del broncopulmonar (26%), mama (15%), colorrectal (10%), ovario (6%), páncreas (6%), leucemia (4%), y linfoma no Hodgkin (3%).

Se estima que una de cada 30 o 40 mujeres desarrollará un adenocarcinoma de endometrio a lo largo de su vida. La **incidencia** de esta enfermedad va en aumento en la mayoría de países industrializados, probablemente en relación con el aumento de la población de edad avanzada donde el ACE es más frecuente. En 1.994 los casos esperados de ACE en Estados Unidos eran 31.000<sup>1</sup>, en 1.998 se esperaban 36.100<sup>2</sup>, hasta llegar a los 40.320 del 2.004<sup>3</sup>. En el mismo intervalo de 10 años el número de casos nuevos de carcinoma de ovario se ha mantenido más o menos estable (de 24.000 a 25.800), y el de cérvix ha disminuido de 15.000 a 10.000 nuevos casos.

Por otro lado existen grandes **diferencias raciales y geográficas**, observándose las incidencias más altas en Estados Unidos y Canadá, y las más bajas en China e India<sup>7</sup>. España se encuentra en una situación intermedia<sup>5</sup>.

En cuanto a la **edad**, es más frecuente por encima de los 50 años, con un pico entre los 70 y 75 años<sup>7</sup>. Estadísticamente es un tumor fundamentalmente de la posmenopausia, con una media de edad, en el momento del diagnóstico, de 63.1 años<sup>8 9</sup>. Antes de los 40 años sólo se producen un 2-14% de los casos<sup>8</sup>.

El ACE representa aproximadamente el 97% de los tumores malignos del cuerpo uterino<sup>8</sup>.

## 2. ETIOLOGÍA

La **etiología** sigue siendo desconocida, al menos en cuanto a la existencia de un factor o conjunto de factores causales, que se puedan identificar de manera uniforme, en todas o en la mayor parte de las pacientes. Este problema es común a muchos tipos de cáncer, teniendo que tener en cuenta los llamados **factores de riesgo**, que se describen en la tabla 1. Entendidos éstos como características compartidas estadísticamente por la población afectada.

**Tabla 1. Factores de riesgo en el adenocarcinoma de endometrio.**

- Menarquia temprana
- Menopausia tardía
- Anovulación crónica
- Síndrome del ovario poliquístico
- Infertilidad
- Nuliparidad
- Metrorragia posmenopáusica
- Tratamientos estrogénicos no contrarrestados con gestágenos
- Tamoxifeno
- Tumores ováricos productores de estrógenos
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Antecedentes de cáncer de mama o de colon
- Lesiones precursoras: hiperplasia endometrial

En 1983, Bokhman<sup>10</sup> describe 2 modelos etiopatogénicos para el ACE. El **tipo I** representa el 60-70% de los ACE y se relaciona con factores hormonales de hiperestrogenismo relativo, asociado a hiperplasia endometrial, se diagnostica sobre todo en la perimenopausia, suele ser bien diferenciado, predomina el subtipo endometriode y presenta menor agresividad. El **tipo II** representa el 30-40% del total de casos, no se asocia a factores hormonales ni a hiperplasia endometrial, se da sobre todo en un contexto de endometrio atrófico, en edades más avanzadas, se asocia más frecuentemente a subtipos más virulentos como el seroso papilar y el de células claras, presenta menor grado de diferenciación y mayor agresividad.

Más recientemente Sivridis<sup>11</sup> matiza este concepto y habla de dos grupos, de **bajo grado** y de **alto grado**. El primer grupo estaría formado

exclusivamente por el ACE endometriode grado 1 o bien diferenciado, que sería el “auténtico” adenocarcinoma endometriode: tumores compuestos exclusivamente por elementos glandulares sin componente sólido no escamoso. Este grupo presentaría un excelente pronóstico, independientemente de que asiente sobre un endometrio hiperplásico o atrófico, si bien es más frecuente lo primero, y además constituiría taxonómicamente un grupo tumoral singular. El segundo grupo o de alto grado, presentaría un peor pronóstico y estaría formado por los ACE grado 2 y 3 (moderadamente y poco diferenciado), el seroso papilar y el de células claras. Este mismo autor pone también en entredicho el concepto extendido de la dependencia hormonal en la génesis del primer grupo y la ausencia de estímulo hormonal cuando el tumor asienta sobre endometrio atrófico. Encuentra en la mayoría de endometrios atróficos posmenopáusicos sobre los que se asientan adenocarcinomas, glándulas con actividad proliferativa, con marcadores biológicos de proliferación celular como el Ki-67 y receptores de estrógenos y de progesterona, indicativo de la presencia de un estímulo estrogénico continuo.

### **3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

**Tabla 2. Clasificación histológica del adenocarcinoma de endometrio (Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos, 1994<sup>12</sup>)**

<ul style="list-style-type: none"><li>❑ Adenocarcinoma endometriode<ul style="list-style-type: none"><li>○ Variante con diferenciación escamosa</li><li>○ Variante villoglandular</li><li>○ Variante secretora</li><li>○ Variante de células ciliadas</li></ul></li><li>❑ Adenocarcinoma mucinoso</li><li>❑ Adenocarcinoma seroso</li><li>❑ Adenocarcinoma de células claras</li><li>❑ Adenocarcinoma mixto</li><li>❑ Adenocarcinoma escamoso</li><li>❑ Carcinoma de células transicionales</li><li>❑ Carcinoma de célula pequeña</li><li>❑ Carcinoma indiferenciado</li></ul>
--

### **3.1. Adenocarcinoma endometriode**

La mayoría de los adenocarcinomas de endometrio son de tipo endometriode (75-80%). El patrón histológico es muy variable, desde tumores muy diferenciados, difícil de distinguirlos de la hiperplasia endometrial, hasta tumores poco diferenciados, que pueden confundirse con el carcinoma indiferenciado o con un sarcoma. Hasta un 25% de los casos de adenocarcinoma endometriode presentan **diferenciación escamosa**, que puede ser de características benignas (adenoacantomas) o malignas (adenocarcinomas adenoescamosos). La malignidad viene determinada por el componente glandular, y no por el escamoso, por lo que en la actualidad se prefiere llamarlos adenocarcinomas con componente escamoso, en vez de adenoacantomas o adenocarcinomas adenoescamosos<sup>13</sup>.

Las otras variantes del adenocarcinoma endometriode, villoglandular, secretora y de células ciliadas, son muy infrecuentes, y generalmente de bajo grado.

### **3.2. Adenocarcinoma mucinoso**

El adenocarcinoma mucinoso es muy infrecuente, representando el 0,91% de la casuística de la FIGO<sup>14</sup>. Son generalmente tumores de bajo grado, poco invasivos y de buen pronóstico. Las células tumorales contienen mucina intracitoplasmática, siendo semejantes a los tumores mucinosos del ovario.

Plantean el diagnóstico diferencial con los adenocarcinomas cervicales con extensión a endometrio.

### **3.3. Adenocarcinoma seroso**

También llamado seroso papilar. Constituye aproximadamente entre el 1 y el 10% de los cánceres de endometrio. Afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas, alrededor de los 70 años y no presentan una dependencia hormonal. Histológicamente es similar al carcinoma seroso papilar del ovario. Al igual que éste, presenta un comportamiento muy agresivo siendo frecuente el hallazgo de diseminación peritoneal durante la intervención quirúrgica. Característicamente, las células tumorales se disponen formando papilas o cuerpos de psamoma, además de presentar un alto grado de atipia. El

pronóstico es muy malo. Con frecuencia se diagnostican en estadios avanzados. Más de la mitad se diagnostica en estadios II o superiores y la supervivencia a los 5 años es sólo del 54.3%. A diferencia del endometrioide, el adenocarcinoma seroso papilar, puede tener afectación ganglionar sin observarse invasión miometrial<sup>13</sup>.

#### **3.4. Adenocarcinoma de células claras**

Al igual que el seroso, afecta con frecuencia a mujeres de mayor edad, diagnosticándose en estadios avanzados y con mal pronóstico. Tampoco tienen relación con los estrógenos. Representa el 1-5% de los carcinomas de endometrio. Son tumores de origen mülleriano, similar a los adenocarcinomas de células claras del ovario. Puede presentar distintos patrones de crecimiento (sólido, papilar, tubular, quístico) con células poligonales de citoplasma amplio y claro debido a la presencia de glucógeno o “células en tachuela” claras o eosinófilas. Al igual que el seroso papilar, presenta una atipia nuclear muy marcada y un índice mitótico alto. En ocasiones puede confundirse con el carcinoma seroso papilar, cuando adopta un patrón de crecimiento de tipo papilar. En algunos casos, ambos tipos histológicos pueden coexistir. De hecho hay autores que piensan que pueden tratarse de un mismo tumor, ya que presentan un comportamiento similar, además de presentarse en el mismo tipo de pacientes<sup>13</sup>.

#### **3.5. Adenocarcinoma mixto**

Se entiende por adenocarcinoma mixto a los que presentan al menos un 10% de uno de los 2 componentes. Se trata de una combinación entre un carcinoma de tipo I (endometrioide o mucinoso) y de otro de tipo II (papilar seroso o células claras)<sup>13</sup>.

#### **3.6. Carcinoma escamoso**

El carcinoma escamoso puro de endometrio es extremadamente infrecuente. Para el diagnóstico se requiere descartar que se trate de un carcinoma de cérvix con extensión a endometrio, de manera que no debe haber conexión entre el tumor y el epitelio escamoso del cérvix. Se trata de un tumor muy agresivo, con bajas supervivencias, incluso en estadios precoces<sup>13</sup>.

### **3.7. Carcinoma de células transicionales**

También se trata de un tumor muy raro. Se caracterizan porque al menos el 90% de las células tumorales son semejantes a las células transicionales uroteliales<sup>13</sup>.

### **3.8. Carcinoma de célula pequeña**

Es otro tumor poco frecuente, morfológicamente similar a los tumores de célula pequeña del pulmón, con expresión de marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina<sup>13</sup>.

### **3.9. Carcinoma indiferenciado**

Se trata de un tumor poco frecuente, que suele afectar a mujeres mayores y que presenta un mal pronóstico. Se caracterizan por la ausencia de diferenciación glandular, papilar o serosa<sup>13</sup>.

## **4. CLÍNICA**

La manifestación clínica más frecuente del adenocarcinoma de endometrio es la metrorragia, presente en aproximadamente un 94% de las pacientes<sup>15</sup>. Menos frecuentemente se manifiesta como menorragias e incluso como hipermenorreas.

En ocasiones aparece leucorrea mezclada con sangre e incluso purulenta. Esta última puede ser consecuencia de un piometra, ocasionalmente presente en este tipo de tumores<sup>16</sup>.

Otros síntomas poco habituales son el dolor, la anemia y la pérdida de peso. En mujeres ancianas el dolor, como síntoma inicial, puede ser la expresión de un hematometra que no pueda evacuarse<sup>16</sup>.

## **5. DIAGNÓSTICO**

No existen programas de cribado para la detección precoz del adenocarcinoma de endometrio, por lo que el diagnóstico se realizará, sobre todo, a partir de la clínica de la metrorragia.

Ante una metrorragia posmenopáusica, se debe realizar una ecografía transvaginal para la valoración del endometrio. En función de dicha valoración se realizará una aspirado endometrial, un legrado uterino, o una histeroscopia con biopsia dirigida.

En mujeres mayores de 70 años con metrorragia, la probabilidad de tener un cáncer de endometrio es del 50%.

Raramente el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio se establece tras una histerectomía practicada por otra causa, lo cual ocurre en un 6.5% en la casuística de la SEGO de 1993<sup>15</sup>.

### **5.1. Ecografía transvaginal e histerosonografía**

La ecografía transvaginal es la exploración inicial más habitual en la orientación diagnóstica del adenocarcinoma de endometrio. Se ha establecido un punto de corte en el grosor endometrial en la menopausia en 5 mm, por debajo del cual es muy difícil encontrar un adenocarcinoma, aunque no imposible. Este límite establecido en la posmenopausia se obtuvo a través de una serie de estudios realizados en los años 90<sup>17</sup>.

La histerosonografía, consiste en la introducción de suero fisiológico, a través del canal cervical, en la cavidad endometrial, para conseguir una mejor visualización de todo el endometrio, permitiendo el diagnóstico de lesiones focales. Es muy útil en casos de endometrio engrosado con ausencia de material en la biopsia por aspiración. Se trata de una prueba muy bien tolerada por las pacientes, con muy bajo costo, que precisa muy poco tiempo para su realización, en la propia consulta, sin preparación previa, y en algunos casos puede ahorrar el tener que realizar una histeroscopia<sup>16</sup>.

La ecografía transvaginal ha demostrado también su utilidad en el estadiaje clínico del ACE, por el estudio de la infiltración miometrial, con unos porcentajes de precisión diagnóstica que varían entre un 68 y un 99%<sup>18</sup>.

### **5.2. Biopsia endometrial**

La biopsia por aspiración es la técnica más habitualmente utilizada para el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio, por su alta sensibilidad, bajo coste, fácil realización en la consulta de forma ambulatoria, y con buena aceptación por parte de las pacientes. Los resultados son comparables a los

del legrado, obteniendo material para estudio en la mayoría de los casos de adenocarcinoma de endometrio, aunque se pueden producir falsos negativos en caso de lesiones focales<sup>19</sup>. Se obtiene material suficiente y satisfactorio para el diagnóstico en el 90% de los casos de adenocarcinoma de endometrio. En caso de obtener dicho material, la sensibilidad y la especificidad de la prueba son excelentes (99 y 98% respectivamente). La biopsia por aspiración, realizada en la propia consulta, debe considerarse el procedimiento primario para el diagnóstico del cáncer de endometrio, reservando la histeroscopia o el legrado uterino para los casos en que no se obtenga una muestra histológica adecuada para estudio, o también en casos en que persista la clínica de metrorragia a pesar de una biopsia por aspiración negativa<sup>19</sup>.

### **5.3. Legrado uterino**

El legrado fraccionado ha sido durante mucho tiempo la prueba principal para el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio. Precisa anestesia general, al menos con sedación. Históricamente ha sido el método más utilizado. En la encuesta de la SEGO de 1993<sup>15</sup>, en el 63.4% de los casos diagnosticados ese mismo año, el diagnóstico se obtuvo mediante legrado uterino. Actualmente las indicaciones para realizar un legrado uterino diagnóstico son muy escasas, habiendo sido desplazado por la biopsia endometrial por aspiración y por la histeroscopia diagnóstica.

En el legrado fraccionado se obtiene primero una muestra endocervical, antes de la introducción del histerómetro y de los dilatadores, para evitar el paso de células endocervicales a la cavidad endometrial, que pudieran entorpecer el diagnóstico. No obstante, el diagnóstico de afectación cervical mediante legrado (estadio II), se correlaciona muy mal con el estudio de la pieza posthisterectomía, por lo que no es muy útil en el estadiaje prequirúrgico. De hecho se obtiene un 50% de casos falsos positivos de afectación cervical<sup>7</sup>, ya que cuando se encuentran fragmentos de adenocarcinoma en el material de legrado endocervical, no sabemos si son fragmentos desprendidos por el tumor del cuerpo uterino o si se trata de invasión endocervical por parte del tumor endometrial<sup>18</sup>.

Según algunos autores entre un 10% y un 20% de las lesiones endometriales no se diagnostican con el legrado uterino, debido a que la legra

no suele abarcar la totalidad de la superficie endometrial, mientras que en el caso de patología maligna un 12.9% de los casos se escapan al diagnóstico cuando se practica un legrado previo a una histeroscopia<sup>20</sup>.

No obstante, algunos autores no consideran que la histeroscopia mejore la sensibilidad del legrado en el diagnóstico de adenocarcinoma endometrial y sus precursores<sup>21</sup>.

#### **5.4. Histeroscopia**

De manera tradicional, e incluso hoy en día en algunos centros, el diagnóstico de las causas de las metrorragias se realiza por medio del legrado bajo anestesia. Posteriormente aparecieron las cánulas de aspiración tipo Courmier, que junto con la ayuda de la de la ecografía y de la ultrasonografía, han aumentado la sensibilidad y especificidad del diagnóstico, sin necesidad de anestesia. Sin embargo, todos estos medios no dejan de ser métodos de diagnóstico indirecto con tomas de biopsias a ciegas. La histeroscopia diagnóstica se ha convertido en la única exploración con visión directa de la cavidad endometrial, que además puede practicarse de manera ambulatoria, visualizando de manera completa el canal cervical y la cavidad endometrial, que permite identificar también lesiones focales y la práctica de biopsias dirigidas.

La sensibilidad y especificidad, con el uso combinado de la biopsia dirigida, son muy altas. La sensibilidad varía según diversos autores entre un 88,9% y un 93,3%, mientras que la especificidad oscila entre 88,1 y 100%<sup>18</sup>. Inicialmente hubo grandes expectativas en la histeroscopia, como método principal para el diagnóstico de la patología endometrial, pero la creencia de que histeroscopia desplazaría a la toma de biopsia, principalmente por aspiración, ha ido perdiendo fuerza con el tiempo. El principal inconveniente es su elevado coste, además de que precisa mayor tiempo que la ecografía transvaginal seguida de biopsia por aspiración, por lo que no se puede disponer de ella en todas las consultas. Su uso se suele reservar para casos especiales, por ejemplo, cuando a pesar de observar ecográficamente un engrosamiento endometrial, no se obtiene material en la biopsia por aspiración, o este es negativo.

Tanto en lo que respecta a la patología premaligna, como en la patología maligna, no siempre existe una correspondencia entre las imágenes histeroscópicas y la histología<sup>22 23</sup>.

La sensibilidad de la histeroscopia en el diagnóstico del carcinoma de endometrio oscila entre el 88,9 y el 93,3%, con una especificidad entre el 99,58% y el 100% según autores. El valor predictivo positivo se sitúa entre el 78,84% y el 100%, mientras que el valor predictivo negativo entre el 99,84% y el 99,2%. La biopsia resulta imprescindible, por tanto, para establecer un diagnóstico. En cambio en la patología premaligna la exactitud diagnóstica se reduce significativamente. El valor predictivo positivo de la histeroscopia respecto a la hiperplasia, varía entre el 25% y el 82%, entre autores. Las formas difusas de adenocarcinoma de endometrio son muy difíciles de diferenciar de la hiperplasia endometrial. Cuando la superficie no muestra áreas de necrosis ni de hemorragia, puede parecerse incluso al endometrio normal en fase proliferativa, siendo estas las principales causas de error diagnóstico de la histeroscopia<sup>18</sup>.

A diferencia del legrado fraccionado, que presenta un alto índice de falsos positivos en el estadiaje a la hora de diagnosticar la afectación cervical, la histeroscopia, al permitir la visión directa del canal cervical, mejora la eficacia diagnóstica. Sin embargo, a diferencia de la información obtenida por la resonancia magnética, la histeroscopia no es capaz de diferenciar entre afectación endocervical superficial o profunda<sup>18</sup>.

### **5.5. Citología: cervical y endometrial**

En pacientes con carcinoma endometrial, la citología cérvico-vaginal tiene una escasa sensibilidad. Por lo tanto no se considera una prueba para el diagnóstico del cáncer de endometrio. No obstante, se debe estudiar la presencia de cáncer endometrial cuando se encuentran células endometriales atípicas en el frotis de una mujer no gestante de cualquier edad, cuando se encuentren células endometriales normales en mujeres postmenopáusicas sin terapia hormonal sustitutiva o en citologías cervicales durante la segunda fase del ciclo endometrial<sup>7</sup>.

Por el contrario, la citología endometrial ha tenido mejores resultados. Existen autores que informan de una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de adenocarcinoma, aunque la especificidad fue tan solo del 84,4%. Debido al alto número de falsos positivos en pacientes sintomáticas no se le considera una prueba útil en el diagnóstico del carcinoma endometrial. No obstante, se le ha dado un valor mayor como método de screening en pacientes asintomáticas. En cuanto al diagnóstico de lesiones precursoras el valor diagnóstico de la citología endometrial está más limitado<sup>24</sup>.

## **5.6. Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) es actualmente el mejor método de estudio por imagen, con diferencia, en la estadificación prequirúrgica del ACE. Permite observar el grado de invasión miometrial, la afectación cervical y parametrial, además de permitir la detección de adenomegalias en las cadenas pélvicas y paraaórticas. Esta técnica ha desplazado a la TAC en el estudio de extensión del adenocarcinoma endometrial por ser mucho más sensible<sup>25</sup>.

En un metaanálisis comparando la utilidad de la ecografía, la TAC y la RM en la estadificación del cáncer endometrial, se llegó a la conclusión de que la RM era superior a las otras dos técnicas de diagnóstico por imagen, en la diferenciación de la infiltración miometrial profunda. Por este motivo, la FIGO, recomienda la RM como el método más preciso, actualmente, para la evaluación prequirúrgica de la infiltración miometrial y cervical<sup>26</sup>.

Se ha podido comprobar como la realización de la RM inmediatamente posterior a la realización de un legrado no afecta a la correcta interpretación de las imágenes.

La utilización de contraste no está establecida de forma obligada, aunque la mayoría de autores defienden su uso, ya que mejora la delimitación entre el tejido tumoral y el contenido de la cavidad endometrial, además de delimitar mejor la interfase entre tumor y miometrio, mejorando la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la invasión miometrial profunda<sup>25</sup>.

De la Rosa<sup>27</sup>, en un estudio sobre 124 casos de carcinomas endometriales, concluye que la RM pélvica con contraste intravenoso es una buena técnica para descartar la invasión miometrial (VPN: 99,09%) en el

carcinoma de endometrio y también para confirmar la invasión, aunque en menor medida (VPP: 76,92%).

## 6. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO

La **supervivencia** global del ACE a 5 años es del 80% según estadísticas de la FIGO<sup>9</sup>. La temprana aparición de síntomas en estadios iniciales, permite obtener un diagnóstico cuando el tumor está limitado al cuerpo uterino, en el 75% de los casos<sup>28</sup>.

La mayoría de casos de ACE se diagnostican por tanto, en **estadios iniciales**, siendo por ello, técnicamente tratables y curables en un alto porcentaje de casos, gracias a la aparición precoz de síntomas como la metrorragia, y a que se trata de un órgano bastante accesible a las exploraciones<sup>29</sup>. Debido a esto se le ha considerado un cáncer relativamente “benigno”<sup>30</sup>.

En cuanto a la **mortalidad**, representa actualmente la segunda causa de muerte por cáncer genital en la mujer norteamericana, tras el carcinoma de ovario, con un total de 7.400 muertes estimadas para el año 2007<sup>4</sup>. Esto supone un 3 % de la mortalidad por cáncer en dicho país, después del broncopulmonar (26%), mama (15%), colorrectal (10%), páncreas (6%), ovario (6%), leucemia (4%), y linfoma no Hodgkin (3%)<sup>3 4</sup>. En España el número de muertes por cáncer de cuerpo uterino, en el año 2005, fue de 812<sup>5</sup>.

La mortalidad por adenocarcinoma de endometrio ha disminuido un 25% en los EE.UU. en los últimos 30 años. En España también se ha observado un aumento de la supervivencia. Según los datos de la SEGO de 1980-1985<sup>14</sup> la **supervivencia** global a los 5 años era del 59,1%, mientras que en 1993<sup>15</sup> dicha cifra había aumentado hasta un 84,3%. Otros datos indican que la supervivencia en España por cáncer cuerpo uterino de casos diagnosticados entre 1990 y 1994 estaba en un 75,1%<sup>5</sup>.

Sin embargo, Podratz<sup>6</sup>, llama la atención de que, a pesar de los avances terapéuticos de la ginecología oncológica, durante la década de 1987-1997, en EE.UU. se produjo un aumento en el número de muertes a causa del ACE, de prácticamente un 100%, de 2.900 a 6.000 sin que se produjese un aumento significativo en el número de nuevos casos<sup>31</sup>. Desde 1997 hasta 2004, el aumento en el número de fallecimientos por la enfermedad, ha aumentado

proporcionalmente al aumento del número de casos nuevos, por lo que se evidencia que no se ha conseguido una mayor supervivencia con el paso del tiempo, y el progreso de la medicina. Esto nos lleva a cuestionar, como ya lo hizo Richard Boronow en 1975<sup>32</sup>, la supuesta “benignidad” del ACE. Dicho aumento en el número de muertes por ACE condujo a la reevaluación de los factores pronósticos tradicionales, a la búsqueda de nuevos factores pronósticos moleculares y genéticos, y a la reevaluación del tratamiento, teniendo en cuenta sobre todo, el hecho de tratarse de un cáncer que se manifiesta, clínicamente, de forma precoz.

## 6.1. FACTORES PRONÓSTICOS

Un factor pronóstico representa un dato de la enfermedad, que aporta información sobre su posible evolución, intervalo libre de enfermedad y supervivencia, permitiendo planificar el tratamiento y el seguimiento más adecuado en cada paciente. Podemos clasificar los factores pronósticos en tres grupos según el modo de obtención de los mismos:

- 1) **Factores clínicos:** obtenidos por métodos no invasivos, a través de la anamnesis, la exploración (física, radiológica, ecográfica, analítica, etc.) los datos epidemiológicos y demográficos.
- 2) **Factores anatomopatológicos:** obtenidos por medio de métodos invasivos, como biopsias y cirugía.
- 3) **Factores biológicos:** mediante la detección de parámetros moleculares, hormonales y genéticos, lo cual nos acerca más a aspectos funcionales del tumor.

Dichos factores pronósticos son sometidos a análisis estadísticos que nos permiten saber su interés como predictores de la supervivencia<sup>33</sup>.

Los **principales factores pronósticos** que influyen en la actitud terapéutica son el **estadio**, el **grado histológico** y la profundidad de **invasión miometrial**<sup>6</sup>. A través de ellos se intenta diferenciar 2 grupos principales de pacientes, en función del riesgo de presentar enfermedad extrauterina, en el momento del diagnóstico, y por tanto de padecer recurrencias: grupo de bajo riesgo y grupo de alto riesgo<sup>6</sup>. Es en este último grupo, donde se deben volcar todos los esfuerzos terapéuticos de una forma más agresiva, sirviéndose de

tratamientos adyuvantes que complementen al quirúrgico, que es el principal. Igualmente importante es identificar al grupo de bajo riesgo, con el fin de evitar tratamientos excesivamente agresivos, con sus consecuentes costos y morbilidad<sup>6</sup>.

Generalmente, a partir de la muestra del **legrado** o biopsia, se obtienen las características histológicas del tumor: **grado** y **subtipo** histológico. Estas características se consideran tradicionalmente factores pronósticos. No obstante, su valor pronóstico aislado, a partir de las muestras de biopsia o legrado, se considera bastante limitado<sup>28</sup>. Por una parte, la **subjetividad** inherente al estudio histológico, conlleva una merma importante en la **reproducibilidad**<sup>34</sup>. Por otra parte, existe una falta de concordancia a la hora de establecer el grado y subtipo histológico entre las biopsias preoperatorias y las piezas de histerectomía. De hecho, se observa que un 10-26% de los casos de alto grado son diagnosticados como bajo grado<sup>35 36</sup>, y que se escapan del diagnóstico de subtipos histológicos agresivos entre un 36 y un 54% de las muestras de biopsia prehisterectomía<sup>37</sup>.

Otro problema importante aparece porque, de los tres factores pronósticos citados como más importantes, que condicionan la actitud terapéutica, hay dos que no se pueden conocer con exactitud hasta después del tratamiento quirúrgico definitivo, como son el **estadio** y la profundidad de **invasión miometrial**<sup>28</sup>. Además, aunque el estadio se correlaciona con los resultados, es inexacto en un tercio de los casos<sup>38</sup>. La valoración histológica del material del legrado fraccionado no es útil para determinar la presencia de invasión cervical, con un 52% de falsos positivos<sup>39</sup>. Hace algo más de una década tampoco era fiable la valoración de la invasión miometrial por medio de ecografía transvaginal, ya que subestimaba el riesgo en gran medida<sup>40</sup>. Posteriormente con el avance en la capacidad resolutive de los aparatos de ultrasonidos y la introducción de la resonancia magnética se ha podido alcanzar una mayor aproximación en la determinación de la profundidad de la invasión miometrial previa a la cirugía<sup>41</sup>.

Por lo tanto, ya que ni por análisis anatomopatológico ni por exploraciones de diagnóstico por la imagen se podía conocer con exactitud el mayor o menor riesgo de enfermedad extrauterina y de recurrencias, antes del tratamiento quirúrgico definitivo, surgió la necesidad de buscar **factores**

**pronósticos moleculares** cuantificables, que complementasen con mayor exactitud el pronóstico, incluso antes del tratamiento quirúrgico, a través del material de biopsia o legrado<sup>28</sup>. Factores que se relacionasen con mayor invasión miometrial (a mayor invasión miometrial mayor riesgo de metástasis linfáticas y de recidivas) y con mayor riesgo de enfermedad extrauterina y de recurrencias, para poder orientar hacia un tratamiento más agresivo, así como para poder derivar a un centro con experiencia en ginecología oncológica los casos de alto riesgo<sup>42</sup>. De este modo podrían identificarse pacientes que a pesar de ser clasificadas como de bajo riesgo, en función del estadio, grado e invasión miometrial, presentaran no obstante, un riesgo alto de enfermedad extrauterina y recurrencia.

Durante la pasada década se ha intentado identificar marcadores citogenéticos o moleculares que se correlacionaran con el potencial maligno del ACE<sup>28</sup>. En concreto varios laboratorios han investigado la expresión de oncogenes y de genes supresores tumorales como **HER-2/neu**<sup>43 44</sup>, la proteína **bcl-2**<sup>45 46</sup>, y el gen supresor tumoral **p53**<sup>47 48</sup>.

Además se han evaluado diferentes indicadores de proliferación celular como el contenido de ADN (**ploidía**), la fracción de **fase-S (FFS)**, el **índice proliferativo, MIB-1**, y el antígeno de proliferación nuclear (**PCNA**)<sup>28</sup>.

Algunos autores, asumiendo que las muestras obtenidas de legrado son representativas de la lesión endometrial, han investigado la presencia de variables citogenéticas y moleculares en las muestras endometriales para tratar de establecer un pronóstico antes del tratamiento quirúrgico definitivo<sup>42 49 50</sup>. Mariani et al<sup>28</sup>, en un estudio en que analiza muestras de legrado, encuentra que a través de los parámetros moleculares, predice el desarrollo de enfermedad extrauterina, con mayor exactitud que con el grado y subtipo histológico. Para ello utiliza un modelo con 3 parámetros moleculares: p53, MIB-1 y la ploidía.

### **6.1.1. FACTORES CLÍNICOS.**

#### **6.1.1.1. Edad**

Al igual que en muchos otros procesos neoplásicos, la edad avanzada en el momento del diagnóstico, constituye un factor pronóstico importante en el

ACE. A mayor edad, peor es el pronóstico. Habitualmente se han señalado tres motivos para explicar la relación existente entre la edad y el pronóstico. En primer lugar, la tendencia de los tumores a presentarse en estadios más avanzados en pacientes de mayor edad. En segundo lugar, la mayor frecuencia de tumores biológicamente más agresivos (subtipos histológicos más malignos, con menor diferenciación celular, etc.). Y por último la imposibilidad de llevar a cabo tratamientos suficientemente agresivos debido a la mayor morbilidad asociada a dichas edades<sup>51</sup>.

Distintas revisiones encuentran una mayor incidencia de estadios avanzados a medida que aumenta la edad, como la que recoge Jones<sup>52</sup>, de la literatura anterior a 1975. El Annual Report de 1991<sup>53</sup> presenta medias de edad progresivamente más altas, a medida que aumenta el estadio. Por el contrario en mujeres más jóvenes, se observan con mayor frecuencia, tumores más diferenciados y menos invasivos<sup>54</sup>. Schulz y colaboradores<sup>55</sup> no encuentran tumores grado 3 en pacientes menores de 50 años. Sin embargo otros autores no han encontrado esta correlación en su material de estudio<sup>56-58</sup>.

Ciertos autores establecen una asociación entre la edad avanzada y una mayor invasión miometrial<sup>52 57</sup>. Aalders y colaboradores<sup>56</sup> encuentran en menores de 60 años, sólo un 27,9% de carcinomas invasores de más de la mitad del miometrio, frente al 50,8% en mayores de 60 años. También Abeler y Kjørstad<sup>59</sup> recogen edades medias significativamente mayores en tumores que invaden más de la mitad del miometrio respecto a los tumores menos invasores, 65 y 57,6 años respectivamente. En un estudio previo sobre factores pronósticos clinicopatológicos en el ACE, desarrollado en nuestro servicio<sup>60</sup>, la edad se correlacionaba significativamente con la invasión miometrial y la aneuploidía.

La edad se ha relacionado también con el tipo histológico, encontrando una media de edad mayor entre los subtipos histológicos caracterizados por una mayor agresividad o malignidad<sup>61-63</sup>. Algunos autores han encontrado una mayor incidencia de embolización linfovascular (ELV) en pacientes de edad avanzada, con una media de edad de 71,2 años entre las pacientes con ELV y de 58,4 años en las pacientes sin ELV<sup>61-64</sup>. No obstante, otros autores no han encontrado esta relación<sup>59 65</sup>.

En cuanto al riesgo de recidivas, se ha observado que la edad media de las pacientes que recidivan, es significativamente mayor que las que no recidivan. De hecho, por cada año más de edad, aumenta el riesgo de recidiva en un 7% según Lurain y colaboradores<sup>66</sup>. Por tanto, la edad en el momento del diagnóstico, repercute de forma significativa sobre la supervivencia<sup>55 63 67</sup>. De este modo, Jones<sup>52</sup> observa una supervivencia global a los 5 años en menores de 50 años del 92,1%, frente a sólo el 60,9% de supervivencia en mayores de 70 años. Christopherson y colaboradores<sup>68</sup>, no presentan ninguna muerte por enfermedad, a los 5 años de seguimiento, en pacientes menores de 50 años, y tan sólo un 1,4% a los 10 años. En muchas series, empleando análisis **multivariante**, la edad aparece como factor **pronóstico independiente**<sup>61 69-71</sup>. Hay que señalar, sin embargo, que otros autores no encuentran una correlación estadísticamente significativa entre la edad y la supervivencia, tanto en análisis univariante<sup>72 73</sup>, como en multivariante<sup>74 75</sup>.

#### **6.1.1.2. Morbilidad concomitante**

La morbilidad concomitante puede influir en el pronóstico, de una paciente con cáncer, de varias formas. Por una parte, el estado general puede condicionar una menor capacidad del organismo para hacer frente al desarrollo y avance del tumor, y por otra, puede limitar considerablemente la posibilidad de llevar a cabo tratamientos suficientemente agresivos<sup>51</sup>.

El concepto de comorbilidad diagnóstica hace referencia a otras patologías no neoplásicas del órgano o sistema donde se origina el tumor, que puedan producir síntomas parecidos a los del propio cáncer<sup>76</sup>. Teóricamente, al hacer un seguimiento más estrecho del órgano en cuestión, a propósito de dicha sintomatología, permitiría realizar un diagnóstico más temprano de la neoplasia y de ese modo mejorar el pronóstico.

En el ACE, entrarían dentro del concepto de comorbilidad diagnóstica, los **miomas uterinos**, la adenomiosis, los pólipos cervicales y endometriales, etc.<sup>76</sup> Wells y colaboradores<sup>76</sup> encuentran diferencias significativas en la supervivencia, de modo que las pacientes que presentaban cualquiera de las patologías mencionadas tenían una supervivencia a los 5 años del 86%, frente al 67% de supervivencia en las pacientes que no presentaba ninguna de ellas.

Diversos estudios de la literatura, consideran dichas patologías, como derivadas del mismo **estado hiperestrogénico**, que teóricamente ha favorecido la aparición del ACE. Generalmente, la **hiperplasia endometrial** se asocia a tumores bien diferenciados, con menor capacidad invasora y que se suelen detectar en estadios más iniciales<sup>68 76 77</sup>. Mihailovici<sup>78</sup>, en un estudio con 93 casos de ACE, concluye que la presencia de hiperplasia endometrial, se comporta como un factor pronóstico favorable, asociándose con mayor frecuencia a mujeres más jóvenes y a menor agresividad tumoral, que los que no se acompañan con hiperplasia. La presencia de miomas, se ha visto asociada a una menor anaplasia tumoral y a mejor supervivencia<sup>10 79</sup>, aunque otros autores no han confirmado este hallazgo, ni tampoco con respecto a la adenomiosis<sup>80</sup>. En una tesis anterior de nuestro servicio se observó que la presencia de miomas se asociaba a menor invasión miometrial, menor porcentaje de fenómenos de embolización linfática, menor diseminación tumoral y menos casos de aneuploidía, así como disminución de las recidivas y aumento de la supervivencia<sup>60</sup>.

#### **6.1.1.3. Otros factores clínicos**

La **raza**, concretamente la **negra**, se ha correlacionado con una menor supervivencia<sup>1 68 80</sup> Bain y colaboradores<sup>81</sup>, mediante análisis multivariante, observan que la raza constituye un factor pronóstico independiente, al mismo nivel que el grado 3 de diferenciación celular o la presencia de afectación extrauterina, con una supervivencia a los 3 años del tratamiento, del 89,2% en pacientes blancas y de sólo el 61,6% en las pacientes de raza negra.

La **historia menstrual y reproductiva** no se ha relacionado directamente con el pronóstico del ACE. A pesar de esto, la frecuente asociación entre las alteraciones menstruales y la nuliparidad con otros estigmas de hiperestrogenismo endógeno, puede condicionar el buen pronóstico que presenta dicho grupo de pacientes<sup>82</sup>, que entrarían en el tipo I descrito por Bokhman<sup>10</sup>. Otros autores, sin embargo, no encuentran dicha relación de buen pronóstico<sup>80</sup>. Del mismo modo, los estigmas de hiperestrogenismo, son más frecuentes en los casos de ACE de la premenopausia, apareciendo la edad como factor de confusión. Por tanto, el

“*status*” menstrual aparecerá como factor pronóstico en análisis univariante<sup>57</sup>, pero no tras análisis multivariante<sup>75</sup>.

Las tasas de curación y el intervalo libre de enfermedad, son estadísticamente mejores, en los pacientes que desarrollan un cáncer endometrial durante el empleo de la **terapia hormonal sustitutiva** (THS), en comparación con las mujeres que no reciben THS y desarrollan esta enfermedad. Collins y colaboradores<sup>83</sup>, en un estudio con 827 casos, encuentran una supervivencia, a los 5 años, en las pacientes con THS, del 92%, frente al 68% de las pacientes que no habían recibido dicho tratamiento. Generalmente se considera, que los ACE relacionados con la THS, son más diferenciados, menos invasores, y presentan estadios menos avanzados, incluso con independencia de la duración del tratamiento.<sup>84</sup>.

## 6.1.2. FACTORES HISTOPATOLÓGICOS Y ESTADIAJE

### 6.1.2.1. Grado histológico

Cuanto mayor es el grado, mayor es el riesgo de metástasis linfáticas, pélvicas y aórticas, así como de recurrencias<sup>7</sup>.

La primera clasificación fue la de Broders<sup>85</sup>, adoptada por la FIGO en 1971<sup>86</sup>, y hace referencia a la proporción de componente glandular y sólido del tumor. El grado histológico está sujeto frecuentemente a la subjetividad del patólogo, existiendo importantes discordancias. En un intento por cuantificar al máximo el grado de diferenciación, se han propuesto alternativas como la del Gynecologic Oncology Group<sup>87</sup>, en función del porcentaje de las áreas sólidas (grado1: <5%, grado 2: 5-50%, grado 3: >50%). Además del **grado arquitectónico** anteriormente descrito, se ha intentado utilizar un sistema de **grado nuclear**, basado en criterios de atipia nuclear, como forma y tamaño del núcleo, presencia de nucleolos, mitosis, etc. Algunos autores observan una mejor predicción pronóstica para el grado nuclear, respecto al arquitectónico<sup>87</sup><sup>88</sup>, sin embargo otros no encuentran diferencias significativas entre ambos métodos<sup>89</sup>. Nuestro servicio, en una tesis anterior, encontró, que el grado de diferenciación se comportaba como factor pronóstico independiente, tras

análisis multivariante, estableciendo correlaciones con otros factores pronósticos como la invasión miometrial, la embolización linfovascular, la afectación cervical y la extrauterina<sup>60</sup>.

#### **6.1.2.2. Invasión miometrial**

Al igual que ocurre con el grado, cuanto mayor es la profundidad de invasión miometrial mayor es el riesgo de metástasis linfáticas y de recurrencias, comportándose como un factor de riesgo independiente<sup>90</sup>. Se han utilizado varias formas de cuantificar el grado de invasión miometrial. Inicialmente se diferenciaba entre “infiltración superficial” y “profunda”. Posteriormente se pasó a valorar por tercios de espesor miometrial, y actualmente se diferencia según afecte a más o menos de la mitad del miometrio. No obstante, algunos autores<sup>91</sup> han dado más importancia a la proximidad del tumor a la serosa, que a la proporción de miometrio invadido, dado el mayor riesgo de invasión de los vasos linfáticos externos, con la consiguiente capacidad de diseminación<sup>66</sup>. En un estudio anterior de nuestro servicio<sup>60</sup>, se encontraron correlaciones significativas entre la profundidad de invasión miometrial, con la edad, el grado, la embolización linfovascular, la comorbilidad diagnóstica y con los demás parámetros de diseminación tumoral, perdiendo valor pronóstico independiente tras análisis multivariante. No se encontraron diferencias, entre la invasión de la serosa, respecto a los dos tercios externos, aunque sí, entre la invasión de los dos tercios internos, respecto al externo.

Por último, otros autores<sup>92</sup>, dan importancia al patrón de invasión miometrial, encontrando peor supervivencia en el de crecimiento infiltrativo respecto al expansivo (9% y 30% respectivamente).

#### **6.1.2.3. Invasión del espacio vascular**

La invasión del espacio linfovascular se comporta como factor pronóstico independiente para recurrencia y muerte en cualquier tipo histológico de los cánceres de endometrio<sup>64</sup>, y se correlaciona con la supervivencia<sup>93</sup>. Ambros y Kurman<sup>93</sup> incorporan un nuevo término: “cambios asociados a la invasión vascular”, añadiendo al fenómeno de la invasión linfovascular, la presencia de infiltrados linfocitarios perivasculares, considerándolo más sensible respecto al

pronóstico. En un estudio previo encontramos correlaciones con otros factores de mal pronóstico (tipos histológicos desfavorables, tumores difusos, ausencia de comorbilidad diagnóstica, grados avanzados e invasión miometrial), comportándose como un factor pronóstico independiente tras análisis multivariante. También se presentó como un indicador importante de diseminación local (cervix) y extrauterina<sup>60</sup>.

#### **6.1.2.4. Citología peritoneal**

Existe controversia sobre su valor como factor pronóstico independiente. Se asocia con mayor frecuencia a tumores indiferenciados (grado 3), metástasis anexiales, invasión miometrial profunda y metástasis pélvicas y/o aórticas<sup>94</sup>. El origen fisiopatológico de las células tumorales en la cavidad abdominal no está del todo claro, sobre todo cuando no existe una afectación macroscópica de las estructuras abdominales. Entre las distintas teorías sobre este fenómeno, se encuentran, la migración a través de las trompas de Falopio, la diseminación linfática intramiometrial u ovárica, y la posibilidad de que se trate de una afectación multifocal de un mesotelio expuesto a los mismos carcinógenos que el endometrio<sup>94 95</sup>. Kadar y colaboradores<sup>96</sup> observan que la citología peritoneal positiva no tiene valor pronóstico cuando el tumor se halla circunscrito al útero, probablemente porque dichas células no tengan capacidad para metastatizar, de modo que sólo tiene valor pronóstico cuando existe simultáneamente afectación anexial, ganglionar o peritoneal. Del mismo modo nosotros, en un estudio anterior, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia, de las pacientes cuyo único hallazgo de extensión extrauterina era la citología peritoneal positiva, respecto a las que la tenían negativa. Sí encontramos citología positiva, con mayor frecuencia, en tumores de crecimiento difuso y con afectación anexial, así como un empeoramiento del pronóstico de los casos con afectación anexial<sup>60</sup>.

#### **6.1.2.5. Características macroscópicas del tumor**

Diversos autores han relacionado el **tamaño del tumor** con otros factores pronósticos y con la supervivencia. Schink y colaboradores<sup>97</sup> observaron que en tumores menores de 2 cm la incidencia de metástasis ganglionares fue del 4% (estadios I-II quirúrgicos), mientras que en mayores de

2 cm fue del 15%, llegando al 31% de metástasis ganglionares si el tumor ocupaba toda la cavidad. Otros autores han utilizado la **histerometría** como medida indirecta del tamaño tumoral. Creasman y colaboradores<sup>98</sup> observan mayor invasión miometrial con histerometrías mayores de 8 cm en pacientes en estadio I operadas (17% vs. 29%). En cuanto a la supervivencia, Jones<sup>52</sup>, analizando 9 series con 1.183 casos de la literatura entre 1964 y 1972, encuentra una supervivencia a 5 años del 85,4% en los casos con histerometría menor o igual a 8 cm, frente al 66,6% en los casos de histerometría mayor de 8 cm. Otros autores presentan resultados similares<sup>73</sup> aunque varios autores encuentran resultados contrarios<sup>56 57 61</sup>. Nosotros, en un estudio previo con 611 casos, encontramos que la histerometría presenta diferencias significativas en la supervivencia, sólo dicotomizada alrededor de los 8 cm y antes del tratamiento quirúrgico, además de presentar interés pronóstico en estadio quirúrgico II<sup>60</sup>.

Se ha diferenciado la forma de crecimiento intrauterino del tumor entre **difuso** y **localizado**. Anderson y colaboradores<sup>99</sup> observan mayor capacidad invasora en los tumores con crecimiento difuso (más del 30% de tumores), que en los de crecimiento polipoide (10%), así como una supervivencia a los 5 años menor (61% vs. 86,5%). Chen<sup>100</sup> encuentra metástasis ganglionares con mayor frecuencia en los tumores difusos (17,2%) que en los polipoides (11,1%). A su vez, López-Fernández y colaboradores<sup>101</sup> observan mayor grado histológico, mayor invasión miometrial y mayor tendencia a invasión de cérvix e istmo en los tumores difusos, respecto de los de crecimiento localizado.

También se ha descrito la importancia de la localización del tumor dentro de la cavidad uterina, fundamentalmente la **afectación del istmo**. Algunas series<sup>98 102</sup> han encontrado una asociación entre la afectación del istmo, con una mayor afectación ganglionar y un mayor índice de recidivas. En una serie<sup>103</sup> con 12 casos de tumores, inicialmente localizados en istmo, observan que se trata de tumores que aparecen con mayor frecuencia en premenopáusicas (90%), poco diferenciados (58% grado 3), invasores, con un 75% de invasión vascular y un 33% de afectación ganglionar. En esta misma serie, la supervivencia a 5 años es significativamente menor que los tumores de localización fúndica (62% frente al 80%). Nosotros, en un estudio previo con 611 casos, encontramos que la afectación del istmo se relaciona

estrechamente con la afectación cervical y anexial. Sin embargo, en ausencia de estos parámetros, carece de valor pronóstico independiente. En cambio, la **afectación del cérvix**, mantenía su valor pronóstico independiente, tras análisis multivariante, apareciendo relacionada con las metástasis anexiales<sup>60</sup>.

#### **6.1.2.6. Subtipo histológico**

El subtipo histológico tiene una gran importancia en el pronóstico, ya que se relaciona con la virulencia del ACE. Existe una gran variabilidad arquitectónica celular en el ACE, por lo que se han intentado realizar distintas clasificaciones histopatológicas. En 1975, la OMS propuso un esquema basado en 5 grupos: adenocarcinoma, adenocarcinoma de células claras (mesonefroide), adenocarcinoma de células escamosas, adenoescamoso (mucoepidermoide) y adenocarcinoma indiferenciado<sup>104</sup>. La Sociedad Internacional de Patólogos ginecológicos, introduce una clasificación en 1994, incluyendo 3 grandes grupos<sup>12</sup>. En un primer grupo se encuentra el **adenocarcinoma endometriode**, que incluye los patrones **glandular** propiamente dicho y el **villoglandular**. Dentro de este primer grupo se encuentran las variantes secretora, de células ciliadas y con diferenciación escamosa. Esta última incluye a su vez los subtipos clasificados como adenoacantoma (adenocarcinoma con metaplasia escamosa), carcinoma adenoescamoso y carcinoma de células vítreas. El segundo grupo denominado **carcinoma no endometriode** incluye los subtipos **seroso papilar**, **células claras**, **mucinoso**, **escamoso** y **mixto** (cuando presenta más de un 10% de un segundo tipo celular). Y en un tercer grupo, se encuentra el **carcinoma indiferenciado**, que incluye el de células pequeñas. Entre los subtipos más habituales, entre los de **bajo riesgo** se encuentran el **endometriode** y el adenoescamoso<sup>7</sup>, y entre los de **alto riesgo** el **seroso papilar**, el de **células claras**, y el escamoso.

El **adenocarcinoma endometriode** representa el tipo histológico más frecuente, con un 75-80% del total de ACE. La supervivencia es alta, variando en función de las distintas series<sup>7</sup>.

El carcinoma **papilar seroso** es el más frecuente del grupo de los no endometrioides, representando un 5-10% de los casos<sup>7</sup>. Tiene mal pronóstico, ya que se asocia frecuentemente a enfermedad extrauterina y a índices de

supervivencia bajos, generalmente inferiores al 50%. No tiene una influencia hormonal y suele presentarse en mujeres mayores, en un contexto de endometrio atrófico. Histológicamente es muy similar al carcinoma seroso ovárico, por lo que ante la presencia de metástasis ováricas se plantea el problema del diagnóstico diferencial. El carcinoma seroso papilar puede tener afectación ganglionar sin presentar invasión miometrial, de hecho la supervivencia entre los estadios Ia, Ib y Ic, no presenta diferencias en el papilar seroso, ni tampoco en el de células claras<sup>105</sup>.

El **carcinoma de células claras** es menos frecuente que el anterior, representando un 1-4%, del total de ACE, en la mayoría de las series<sup>7</sup>. Presenta un perfil epidemiológico y un pronóstico similar al papilar seroso, con el que puede verse asociado en un porcentaje significativo de casos, aunque no se ha demostrado ninguna relación histogenética entre ambos<sup>106</sup>.

El **carcinoma escamoso** puro es un tumor de aparición excepcional, con alto porcentaje de invasión miometrial y metástasis, y por tanto con mal pronóstico<sup>107</sup>.

#### **6.1.2.7. Extensión tumoral: estadios**

El valor pronóstico de los estadios es indiscutible en el ACE. La FIGO presentó en 1988 un nuevo sistema de estadios, basados en parámetros quirúrgicos y anatomopatológicos<sup>108</sup>. Como en cualquier cáncer, existe un gradiente progresivo de disminución de la supervivencia, a medida que aumenta el estadio. Un punto de discrepancia, a la hora de realizar el estadiaje, corresponde a la afectación ganglionar. En el ACE existe una gran variabilidad en los protocolos de actuación, en cuanto al estadiaje quirúrgico y al tratamiento, entre los diferentes centros<sup>6</sup>. Boronow<sup>30</sup> afirmaba en 1984, que el tratamiento del ACE era probablemente el más variado de la ginecología oncológica. Incluso influían las costumbres, las tradiciones institucionales y factores emocionales de los cirujanos o radioterapeutas. Un ejemplo, es el diferente valor que se le da a la linfadenectomía, en el momento de la histerectomía, respecto al estadiaje y al tratamiento de la enfermedad<sup>6</sup>. Algunos autores defienden la realización de **linfadenectomía diagnóstica** sistemática y completa, en todos los casos<sup>109 110</sup>. En cambio, otros están a favor de realizarla, únicamente de manera selectiva, en pacientes con factores

de riesgo de diseminación extrauterina<sup>111 112</sup>. La prevalencia de metástasis ganglionares en estadios precoces (IA y IB) y bien diferenciados (grado 1), es muy baja, por lo que no necesitarían la realización de una linfadenectomía<sup>6</sup>. En el estadio IB, con menor diferenciación (grados 2 y 3), la linfadenectomía está claramente aceptada para estadiaje. No obstante, existe controversia sobre la mayor o menor extensión de la linfadenectomía y sus posibles efectos terapéuticos, no sólo diagnósticos. Existen varios estudios, que encuentran un aumento de la supervivencia, cuando la linfadenectomía pélvica se hace completa, con interés terapéutico además de diagnóstico, lo que ha venido a llamarse **linfadenectomía terapéutica**<sup>113-116</sup>. Dichos autores observan un aumento de la supervivencia, cuanto mayor es el número de ganglios extirpados<sup>113 116</sup>. Sin embargo, existen opiniones contrarias a que este procedimiento mejore la supervivencia de las pacientes<sup>111</sup>. Incluso Boronow<sup>117</sup> afirmaba, que los trabajos que impulsaron el nuevo estadiaje, eran de investigación y no una indicación obligada para todos los casos. Además recalca los peligros potenciales de someter a dichos procedimientos a muchas de las pacientes.

En una revisión reciente, Look<sup>118</sup> concluye que, si bien es cierto que se puede evitar la morbilidad asociada a la irradiación pélvica externa y ahorrar sus costes económicos, en las pacientes con ganglios negativos, además de estar reconocido el impacto pronóstico del “*status*” ganglionar, no existe, sin embargo, consenso sobre la posible repercusión de la linfadenectomía en un aumento de la supervivencia. Kitchener<sup>119</sup>, en el único ensayo randomizado publicado hasta la fecha, que incluye 1.408 pacientes, no encuentra diferencias significativas en la supervivencia global entre pacientes con y sin linfadenectomía. En este sentido, Chan<sup>120</sup> ha estudiado un total de 39,396 casos de adenocarcinoma de endometrio, en los que se había practicado linfadenectomía en el 31,3% de los mismos. Este autor concluye que la linfadenectomía se asocia a aumento de la supervivencia en estadio I grado 3 y en estadios más avanzados. Por otra parte, dicho autor no observa que la linfadenectomía modifique la supervivencia en estadio I grados 1-2.

Por otro lado se ha propuesto la biopsia de epiplón, e incluso la omentectomía, como parte del estadiaje quirúrgico, al encontrarse frecuentemente afectado en casos de determinados factores de riesgo, como

afectación anexial (75% de los casos), en el carcinoma papilar seroso (38,5%) y en tumores grado 3 (20%)<sup>121</sup>.

### **6.1.3. FACTORES BIOLÓGICOS O MOLECULARES**

Los nuevos factores pronósticos, son el resultado de los descubrimientos producidos por la aplicación de nuevas técnicas bioquímicas, inmunológicas o genéticas al estudio de las neoplasias.

#### **6.1.3.1. Receptores hormonales**

La pérdida de integridad del mecanismo hormonal de las células originales, va ligada a una progresiva autonomía, y por tanto a una mayor capacidad de diseminación<sup>122</sup>. La mayoría de ACE son positivos para el **receptor estrogénico(ER)**, mientras que los niveles de **receptores de progesterona(PR)** varían más en función de otros factores de riesgo<sup>123</sup>. Se ha observado un decremento significativo de concentraciones (o positividad), de los receptores hormonales, en estadios avanzados<sup>71 124-127</sup>. Sin embargo, no todos los trabajos encuentran dicha correlación<sup>58 70 128 129</sup>. A pesar de que se encuentran menores concentraciones de receptores hormonales en tumores agresivos, tampoco las diferencias llegan a ser significativas en general<sup>126 129 130</sup>, aunque sí se han observado diferencias significativas para los PR<sup>58 70</sup>. Suele obtenerse una relación entre positividad de ER y PR con menor grado histológico<sup>124 131 132</sup>, así como una relación inversa con el subtipo seroso papilar<sup>124 131</sup>. Boman<sup>133</sup> observa positividad de ER en todos los tumores diploides, así como una relación inversa entre positividad de ER y la fracción de fase S. Por otra parte, Falcon y colaboradores<sup>134</sup> encuentran, tras análisis multivariante, que el PR se comporta como factor pronóstico independiente en el ACE, pero no el ER.

#### **6.1.3.2. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: “epidermal growth factor receptor”).**

Actualmente está bien establecido, que la activación de protooncogenes, podría desencadenar el crecimiento celular incontrolado y el desarrollo del cáncer<sup>135</sup>. Hay dos genes relacionados con el oncogén v-erbB en el genoma humano: el c-erbB-1 y el c-erbB-2/neu. El primero codifica el EGFR, y el

segundo, actualmente llamado HER-2/neu, codifica un receptor parecido al EGFR, con actividad tirosin kinasa<sup>136</sup>. El factor de crecimiento epidérmico puede tener un papel regulador, en la proliferación celular en general y en la proliferación neoplásica, en particular de ciertos cánceres, incluidos los vulvares y cervicales<sup>137</sup>. Battaglia y colaboradores<sup>137</sup>, observaron inicialmente una positividad de expresión del EGFR en el 72% de los ACE estudiados con métodos bioquímicos, observando una concentración significativamente menor en cánceres menos diferenciados. Asins<sup>130</sup>, mediante técnicas bioquímicas, encuentra un 82% de casos positivos, así como correlaciones significativas con la edad, (menor concentración a mayor edad), con el grado de diferenciación y con la invasión miometrial. Del mismo modo, Khalifa<sup>138</sup> relaciona la sobreexpresión del EGFR con presencia de metástasis, con disminución de la supervivencia y con subtipo no endometriode<sup>139</sup>. No obstante, otros autores no relacionan la expresión del EGFR con el estadio, ni lo consideran como un factor pronóstico independiente<sup>140</sup>, o simplemente no lo asocian a otros factores pronósticos clínicos<sup>141</sup>.

#### **6.1.3.3. HER-2/neu (c-erbB-2).**

El HER-2/neu es un proto-oncogén que codifica un receptor similar al del factor de crecimiento epidérmico, con actividad tirosin kinasa<sup>142</sup>. Se cree que está involucrado en la carcinogénesis de varias neoplasias malignas humanas<sup>143</sup>, desencadenando el crecimiento celular incontrolado y el desarrollo del cáncer. La sobreexpresión del HER-2/neu se observa en un tercio de los pacientes con cáncer de mama y de ovario, asociándose a mal pronóstico<sup>144</sup><sup>145</sup>. Aparece expresado en el 62-100% de los ACE<sup>138</sup><sup>146</sup>, aunque se considera sobreexpresado sólo en el 10-15% de casos<sup>43</sup><sup>90</sup>.

Las opiniones en la literatura, sobre el valor pronóstico de la sobreexpresión del HER-2/neu en el ACE, son conflictivas. Por una parte numerosos autores<sup>43</sup><sup>44</sup><sup>47</sup><sup>135</sup><sup>143-145</sup><sup>147-149</sup> han asociado la sobreexpresión del HER-2/neu a pronóstico desfavorable, pero en cambio otros muchos autores no lo han podido confirmar<sup>28</sup><sup>48</sup><sup>90</sup><sup>142</sup><sup>150-152</sup>. Por otra parte, se ha relacionado la sobreexpresión del HER-2/neu con una evolución más agresiva, con estadios más avanzados<sup>135</sup><sup>153</sup>, con mayor grado histológico<sup>143</sup><sup>145</sup>, así como con disminución de la supervivencia<sup>43</sup><sup>143</sup><sup>144</sup><sup>149</sup>. En la misma línea, Heffner<sup>151</sup>

encuentra una asociación con subtipos histológicos agresivos como el seroso papilar y el de células claras, mientras que Halperin<sup>131</sup> sólo observa asociación con el de células claras. Khalifa y colaboradores<sup>138</sup> por su parte, observan inmunorreactividad del HER-2/neu en el 59% de los 69 casos de ACE estudiados. Encuentran a su vez, una asociación significativa con la profundidad de invasión miometrial, al igual que otros autores<sup>90 138 142</sup>. Sin embargo no encuentra ninguna asociación entre la inmunorreactividad del HER-2/neu con el estadio, ni tampoco con el grado. Tampoco Heffner<sup>151</sup> observa relación entre el HER-2/neu con el estadio, ni con la invasión miometrial ni con la supervivencia. Del mismo modo Mariani<sup>28</sup> no observa relación entre la sobreexpresión del HER-2/neu y el estadio, a pesar de encontrar una relación significativa con el intervalo libre de enfermedad y con la supervivencia total. No obstante, este último autor refiere una pérdida de su significación pronóstica al someter dicho parámetro a un análisis multivariante. Igualmente otros autores<sup>90 150</sup>, tras análisis univariable, encuentran entre otros factores pronósticos predictores de enfermedad recurrente o persistente, la sobreexpresión del HER-2/neu, pero perdiendo también su significación al realizar análisis multivariable. Sin embargo Suzuki y colaboradores<sup>152</sup>, en un estudio prospectivo con 112 pacientes con ACE, no hallan significación pronóstica alguna, ni siquiera tras análisis univariable. Nazeer<sup>149</sup>, en un estudio sobre 71 pacientes con ACE endometriode en estadio I, encuentra que la sobreexpresión del HER-2/neu se correlaciona con la supervivencia independientemente de otros factores pronósticos en el ACE. Este autor tras análisis multivariante observa que sólo otros dos parámetros se comportan como factores pronósticos independientes en el ACE, además del HER-2/neu, como son la aneuploidía y los cambios asociados a la invasión vascular. Teniendo en cuenta los tres parámetros estratifica las pacientes por supervivencia en 100%, 92% y 60% en función de que carezcan de los tres, presenten sólo uno, y presenten dos o tres de los mismos respectivamente. Además sugiere que, al comportarse el HER-2/neu como factor pronóstico independiente de la invasión vascular, podría intervenir aumentando la capacidad de las células tumorales de proliferar, en un lugar a distancia, una vez que se produce la invasión vascular.

Hetzel<sup>43</sup>, en un estudio 247 pacientes con ACE, utilizando técnicas de inmunoperoxidasa con muestras en parafina, divide las muestras en 3 grupos según se observe una inmunotinción fuerte, media o ausente, encontrando una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 56%, 83% y 95% respectivamente. Además, la fuerte sobreexpresión se asoció a baja supervivencia global (51%), frente al 96% del grupo sin expresión del HER-2/neu. De igual forma en las pacientes con estadio I, que constituye un grupo más homogéneo con un pronóstico generalmente favorable, se muestra una estratificación significativa entre los casos con fuerte expresión y los casos con ausencia de expresión del HER-2/neu, con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 62% y 97% respectivamente. Aplicando análisis multivariante, encuentra como factores pronósticos independientes además del HER-2/neu, la ploidía, el subtipo histológico y el grado de diferenciación, pero no la profundidad de invasión miometrial.

Los posibles motivos de la discordancia entre los distintos estudios sobre el valor pronóstico de la expresión de la proteína del HER-2/neu incluyen diferencias entre las poblaciones estudiadas, las técnicas y los anticuerpos utilizados, o la interpretación de los resultados<sup>28 154</sup>. Mariani y colaboradores<sup>28</sup> concluyen que, los resultados discordantes de la literatura sobre su posible papel pronóstico, la falta de carácter independiente como factor pronóstico, la subjetividad en su medida y los problemas expresados respecto a su reproducibilidad, podría minimizar el papel potencial del HER-2/neu como marcador en la evaluación preoperatoria de los pacientes con ACE.

#### **6.1.3.4. Citometría de flujo: Ploidía y fracción de fase S (FFS).**

La citometría de flujo es una técnica que hace posible el estudio del ciclo celular y el contenido de DNA de miles de células por minuto. En oncología posee un valor pronóstico, habiendo una correlación entre el nivel de DNA y la actividad mitótica, con la capacidad para invadir tejidos. Permite identificar la distribución de la población celular en las distintas fases del ciclo reproductivo celular: fases G0/G1, S y G2/M. Los términos utilizados han sido estandarizados en la literatura desde 1984<sup>155</sup>, y presentan pocas variaciones en su aplicación en los distintos estudios revisados.

La **aneuploidía** se define como la existencia de alteraciones estructurales, clonales o numéricas en el DNA de un grupo de células. Esta variable puede considerarse, tanto en la vertiente de su presencia o ausencia en la población celular tumoral estudiada, como respecto al grado de la misma, definida mediante el llamado **índice de DNA**. En este caso se valora el grado de alteración, de la cantidad de DNA, respecto al valor de referencia constituido por el valor de la población celular diploide.

La medida de la proliferación celular en el tumor mediante el cálculo de la **fracción de células en fase S** (fase de síntesis y replicación del DNA) o del conjunto de células en fase S y G2/mitosis (el llamado **índice proliferativo**), son otros dos parámetros frecuentemente utilizados en la literatura para valorar su comportamiento biológico y extraer información pronóstica.

El trabajo de Atkin<sup>153</sup>, fue el primero en el que se vio el valor pronóstico de la aneuploidía, en un estudio de citometría de imagen. Posteriormente, Iversen<sup>156</sup>, presentaba los primeros resultados, en el mismo sentido, con citometría de flujo. El estado de ploidía se ha relacionado con los principales parámetros aceptados en la literatura como factores pronósticos independientes, como son el estadio, el grado histológico y la profundidad de invasión miometrial. Generalmente, se acepta una relación entre la aneuploidía y el estadio<sup>157-161</sup>, aunque Jacobsen<sup>162</sup>, en una amplia serie con 290 pacientes con ACE, incluyendo todos los estadios, y de manera prospectiva, no encuentra dicha relación. No obstante, sí relaciona la aneuploidía con el subtipo histológico, con el grado de diferenciación y con la profundidad de invasión miometrial. También se encuentra una asociación, en la literatura, entre aneuploidía y tumores indiferenciados<sup>132 156-159 161-167</sup>, con mayor profundidad de invasión miometrial<sup>157 158 160 162</sup>, con mayor riesgo de recurrencias<sup>42 156 168-171</sup>, con subtipo histológico más virulento<sup>159 160 162 172 173</sup>, con presencia de metástasis linfáticas<sup>159 160</sup> y con disminución de la supervivencia<sup>42 156 160 161 168-171 174 175</sup>. La ploidía se considera como factor pronóstico independiente por una mayoría de autores<sup>42 43 90 149 156 168 174-183</sup>, aunque algunos pocos no lo consideran así<sup>134 140 184</sup>. En opinión de Kholer<sup>157 158</sup>, la ploidía supone un parámetro objetivo adicional inestimable en la valoración del pronóstico, del tratamiento y de la terapia posquirúrgica, en las pacientes con ACE. Gabriele<sup>177</sup> considera que la aneuploidía es el mejor factor pronóstico, cuando se analiza

en un análisis multifactorial que incluya el estadio, el grado, la invasión miometrial y los receptores hormonales. Shimizu<sup>160</sup>, tras estudiar la relación entre el contenido de DNA mediante citometría de flujo, en un total de 51 muestras de ACE en parafina, y los factores pronósticos tradicionales, encuentra un 87% de tumores aneuploides entre el subtipo seroso papilar frente a sólo el 22,9% entre los endometrioides. También encuentra una asociación significativa entre los tumores aneuploides y el estadio, observando un 80% de aneuploides en los casos con estadio III frente a sólo un 22,9% en el estadio I. En cuanto a la profundidad de invasión miometrial, según sea de 1/3, 2/3, o 3/3, presenta un 16%, 42% y 80% de tumores aneuploides respectivamente. De igual forma, observa diferencias significativas con la presencia de metástasis linfáticas, así como con la supervivencia a los 5 años, donde los tumores diploides presentan una media del 96,8% de supervivencia, frente al 62,7% de los tumores aneuploides. Concluye por tanto, este autor, afirmando que la citometría de flujo es útil para realizar el pronóstico de las pacientes con ACE. Genest<sup>163</sup> utiliza 46 muestras de ACE en fresco y analiza la relación entre los parámetros obtenidos mediante citometría de flujo, y las características histológicas de conocido significado pronóstico, así como con la actividad mitótica, y con las características clínicas sugestivas de hiperestrogenismo. Observa un 24% de casos aneuploides, los cuales se correlacionan significativamente con dos características histológicas, como son el alto grado citológico y la presencia de  $\geq 5$  mitosis atípicas por campo de 50 aumentos. Sin embargo, no encuentra ninguna relación entre ploidía y actividad proliferativa, respecto a ninguna de las características indicativas del estado estrogénico como edad, paridad, estado menopáusico, obesidad, HTA, diabetes, uso de estrógenos exógenos o hiperplasia endometrial.

En un estudio<sup>132</sup> sobre 36 casos con ACE en estadio I y 22 casos con hiperplasia endometrial, en el que se analizó el contenido de DNA, la FFS, y los receptores hormonales ER y PR, se encontraron 12 casos aneuploides (32%) entre los ACE, mientras que en los casos de hiperplasia endometrial no se observó ninguno. Además encontraron una asociación significativa entre aneuploidía y grados 2-3. En la misma línea, la FFS elevada se asoció significativamente, con tumores poco diferenciados (grados 2-3), mientras que en los tumores bien diferenciados y en todas las hiperplasias endometriales, se

evidenció una FFS disminuida. Respecto a los niveles de receptores hormonales, observaron una media superior de ambos receptores en los casos de hiperplasia endometrial, especialmente en los de características atípicas, a diferencia de todos los casos de ACE, que tuvieron niveles más bajos de ER y PR. El autor sugiere que la pérdida o disminución de la expresión de los receptores esteroides, sería un evento temprano durante la carcinogénesis en el endometrio humano, mientras que un incremento de la tasa de proliferación celular y la formación de DNA aneuploide ocurriría tardíamente durante la progresión tumoral.

Por otro lado, existen diferencias según se empleen muestras en fresco o en parafina, aunque la correspondencia entre ambas técnicas suele ser bastante buena<sup>146</sup>.

En cuanto a la **fase S**, se ha observado relación entre una fracción de fase S aumentada, con la presencia de subtipos histológicos más virulentos<sup>162</sup>, con mayor grado histológico<sup>132 161 162 164 166 185</sup>, así como con aumento de las recurrencias<sup>42 186 187</sup>, con mayor profundidad de invasión miometrial<sup>161</sup> y por último con menor supervivencia<sup>42 161 186 187</sup>. Xue<sup>161</sup>, con un total de 100 casos de ACE, estudiados mediante citometría de flujo, observa una relación significativa con la supervivencia a los 5 años. En las supervivientes encuentra una media de fracción de fase S (FFS) de 13,4%, frente al 17% de las pacientes fallecidas antes de los 5 años. Además agrupando a las pacientes en 2 grupos, según presenten una FFS mayor o menor del 17%, las cifras de supervivencia fueron del 50,4% y 79,1% de media respectivamente. Este autor concluye que la fase S y el estadio se comportan como los factores pronósticos más importantes en el ACE. Jacobsen<sup>162</sup>, poniendo como punto de corte una FFS del 15%, observa una relación significativa con el subtipo histológico y con el grado de diferenciación. El citado autor encuentra una FFS >15% en el 100% de los no endometrioides, frente a tan sólo en el 39% de los endometrioides. Sin embargo, no encuentra relación entre una fracción de fase S elevada, con el estadio, ni con la profundidad de invasión miometrial. Lindhal<sup>164</sup> observa también una asociación entre una FFS elevada y tumores poco diferenciados. Este autor analiza, mediante citometría de flujo, 112 muestras de endometrio normal y 222 de ACE, a partir de muestras

parafinadas procedentes de legrado. En endometrio normal obtiene una media de FFS de 9,7% en fase proliferativa y un 6,2% en fase secretora. En los casos de ACE grados 1-2 observa una media de FFS similar a los de endometrio normal en fase proliferativa, 8,8% y 9,2% respectivamente, pero sin embargo, en los de grado 3 obtiene una media significativamente mayor (12-16,5%). En cuanto a la relación con el estadio, este autor no encuentra correlación entre una FFS elevada y estadio más avanzado. Sin embargo, sí la observa entre aneuploidía y estadio IV. Pervez<sup>166</sup> intenta también evaluar la utilidad del análisis por citometría de flujo, para diferenciar los casos de hiperplasia atípica, respecto a los de hiperplasia sin atipias y ACE, que morfológicamente resulta dificultoso en algunos casos. Para ello emplea muestras parafinadas de 24 casos de hiperplasia endometrial, 24 de hiperplasia atípica y 24 de ACE. No encuentra diferencias entre la FFS ni aneuploidía entre la hiperplasia endometrial, la atípica y el ACE grado 1. Sí observa en cambio, más frecuentemente aneuploidía y aumento de FFS de forma significativa en el ACE grados 2 y 3. De los 24 casos de hiperplasia atípica, sólo en 2 existía aneuploidía, coincidiendo que ambos eran severamente atípicos, e incluso en uno de ellos se encontró posteriormente un carcinoma invasivo precoz tras la histerectomía, concluyendo que si alguna vez se presenta aneuploidía en la hiperplasia endometrial atípica, puede indicar una enfermedad agresiva o transformación neoplásica. Podratz<sup>42</sup>, tras analizar 140 muestras de ACE parafinadas procedentes de legrado, halla una relación significativa entre una FFS  $\geq 9\%$  con un aumento de recurrencias y disminución de la supervivencia. Mariani<sup>188</sup>, tras estudiar 68 casos de ACE mediante citometría de flujo, concluye que los parámetros obtenidos por dicha técnica son menos útiles como factores pronósticos y que no añaden mayor información pronóstica que las variables patológicas. Sin embargo, por medio de los marcadores de proliferación celular FFS y el índice de timidina, añade que se podría identificar un subgrupo, dentro del considerado de bajo riesgo, como el estadio I, con un inesperado peor resultado.

#### **6.1.3.5. Índice proliferativo**

Respecto al **índice proliferativo**, se ha asociado a un aumento de las recurrencias y disminución de la supervivencia<sup>28 42 150 187</sup>, así como con el grado

de diferenciación<sup>161 163 187 189</sup>. Geisinger<sup>189</sup>, en una pequeña muestra de 21 casos de ACE, analizando la relación entre el estado de ploidía y la actividad proliferativa, mediante citometría de flujo, con el grado de diferenciación y los receptores hormonales, observa que el índice proliferativo se relaciona significativamente con el grado histológico y nuclear, así como con los niveles de receptores de progesterona. Genest<sup>163</sup>, encuentra una relación estadísticamente significativa, entre tumores bien diferenciados (grado 1 arquitectónico y grados 1-2 citológicos) con niveles bajos de índice proliferativo, y también entre niveles altos del mismo, con la presencia de invasión vascular. Nagari<sup>140</sup>, en un estudio prospectivo con una amplia serie de 64 casos de ACE, encuentra una asociación entre aneuploidía y disminución de la supervivencia, tras 5 años de seguimiento. Sin embargo, tras análisis multivariable, ni la aneuploidía ni el índice proliferativo se comportan como factores pronósticos independientes, en cuanto a la supervivencia en el ACE. Por su parte Podratz<sup>42</sup>, con una amplia serie con 140 muestras de ACE procedentes de legrado, observa que los casos con un índice proliferativo  $\geq 14\%$  (41% de los 140) presentaban un 73% de recurrencias y un 79% de muertes, concluyendo que tanto el estado de ploidía como el índice proliferativo pueden identificar la mayoría de pacientes con alto riesgo de metástasis extrauterinas y recurrencias a través de las muestras de legrado. Además este mismo autor observa que el índice proliferativo se comporta como factor pronóstico independiente, tras análisis multivariable.

#### **6.1.3.6. Proteína p53.**

La proteína nuclear p53 es el producto de un **gen supresor tumoral**, el p53. Tiene como misión inhibir el crecimiento de las células con lesiones en el DNA, haciendo que la célula descansa en fase G1 e intente reparar su DNA antes de replicarse en fase S. Por otra parte, la presencia de altas concentraciones de la proteína p53 en el interior de la célula, induce a la misma a la autodestrucción o apoptosis celular, previniendo igualmente el desarrollo de células malignas. Las mutaciones del gen p53 son las más frecuentes en los cánceres humanos. Estas mutaciones pueden provocar la producción de proteínas p53 inactivas, con imposibilidad de frenar la proliferación de células con anomalías genéticas. En ausencia de actividad de la p53, se generan más

centrómeros con separación aberrante de los cromosomas. Esto provoca inestabilidad genética, con alteración del número de cromosomas y de la ploidía, produciendo células con mayor probabilidad de presentar un comportamiento maligno<sup>28 47 190</sup>.

Para algunos autores se comporta como factor pronóstico independiente de recurrencia<sup>28 150</sup>, aunque no todos comparten la misma opinión<sup>90 139</sup>. Coronado<sup>150</sup>, analizó en 114 casos de ACE en muestras parafinadas, la presencia de sobreexpresión de p53 y Her-2/neu. Observó una sobreexpresión de p53 en el 14,9% de los casos y de HER-2/neu en el 16,7%. Tras análisis univariable, ambos parámetros se correlacionaron con alto riesgo de recurrencia, mientras que tras análisis multivariable, sólo el p53 conservó su independencia como factor pronóstico, además del estadio, el grado y la histología no endometriode. Concluye por tanto que la sobreexpresión de la p53 representa un predictor de recurrencia, independiente, en el cáncer endometrial. En la misma línea, Mariani<sup>28</sup>, en un estudio de cohortes con 125 pacientes con ACE, analizando las muestras de legrado, afirma que el p53 se comporta como un factor pronóstico independiente, tanto para predecir la existencia de enfermedad metastásica extrauterina, como para predecir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Por el contrario, Lukes<sup>90</sup>, estudiando 100 casos de ACE, aunque obtiene mediante análisis univariable, varios factores pronósticos predictores de enfermedad recurrente o persistente, entre los que se encuentra la proteína p53, sólo cuatro de ellos mantienen la significación tras someterse a análisis multivariable, como son el estadio, el grado, la profundidad de invasión miometrial y la ploidía, perdiendo por tanto, la proteína p53 su valor pronóstico.

Diversos autores han encontrado una correlación significativa entre adenocarcinomas de histología no endometriode y la expresión de la proteína p53<sup>124 131 138 182</sup>. Halperin<sup>131</sup> en una serie de 64 casos de ACE, mediante inmunohistoquímica, observa una correlación entre alta inmunorreactividad del p53 con el subtipo seroso papilar (81,8%), frente a la baja expresión de la misma en el ACE endometriode grados 1-2 (14%). En un nivel intermedio quedaría el ACE endometriode grado 3 (57%). Este autor considera útil la determinación de la proteína p53, junto a otros parámetros obtenidos por inmunohistoquímica, para la distinción de los casos de alto riesgo.

Varios autores relacionan el aumento de la expresión de la proteína p53 con el grado de diferenciación, sobre todo con los tumores poco diferenciados (grado 3)<sup>124 131 191 192</sup>, así como con estadio más avanzado<sup>124 151</sup>. Sin embargo, otros no encuentran relación con el grado ni con el estadio<sup>193</sup>. Se ha asociado también a metástasis linfáticas cuando el porcentaje de células con p53 elevada supera el 66%<sup>194</sup> del total. Además, Lim<sup>195</sup> encuentra una asociación con el aumento del riesgo de recaídas, en tumores diploides de bajo riesgo. Con pocas excepciones<sup>139</sup>, la literatura reconoce el gen supresor tumoral p53 como un factor pronóstico importante<sup>47 48</sup>.

#### **6.1.3.7. Catepsina D**

La catepsina D ha sido considerada como factor pronóstico independiente en el ACE<sup>134</sup>, de manera que niveles bajos de la misma se relacionaban con mal pronóstico. Ioachim<sup>196</sup> compara la expresión de la catepsina D entre el ACE y el endometrio normal, observando que la expresión de la catepsina D fue menor en el grupo de ACE que en el de endometrio normal, tanto proliferativo como secretor. Dicho autor observa una correlación entre la expresión de catepsina D en fase proliferativa con el estatus de receptores estrogénicos. Mylonas<sup>197</sup> observa que la expresión de la catepsina D varía con la fase del ciclo menstrual sugiriendo la existencia de funciones fisiológicas de la misma en la maduración y degradación endometrial. Dicho autor observa que en la hiperplasia adenomatosa atípica se observa un aumento continuo de la expresión de la catepsina D y dado que a dicha hiperplasia se la considera un precursor del ACE, podría considerarse la catepsina D como un posible parámetro para la valoración de la transformación maligna. Del mismo modo este autor observa una expresión menor de la catepsina D en el ACE respecto al endometrio normal y a la hiperplasia endometrial.

#### **6.1.3.10. PS2.**

La expresión del gen ps2 también ha sido estudiada en el adenocarcinoma de endometrio. Saegusa encuentra una mayor expresión del

ps2 en casos de adenocarcinoma de endometrio respecto a endometrios normales<sup>198</sup>. Trata de establecer las posibles relaciones con la concentración de receptores estrogénicos pero no las encuentra.

#### **6.1.3.9. Marcadores tumorales.**

Los marcadores tumorales se han utilizado preferentemente para el diagnóstico y el control evolutivo de la enfermedad, aunque también han mostrado su utilidad para valorar el pronóstico, basándose en la asociación entre valores elevados y estadios avanzados o recidiva tumoral<sup>199</sup>.

#### **Ca 125**

Kukura y colaboradores<sup>200</sup> encuentran una asociación estadísticamente significativa entre niveles altos de **CA-125**, con invasión miometrial mayor de un tercio. Marcello<sup>201</sup> observa una relación entre niveles altos de CA-125, con mayor riesgo de afectación ganglionar y de progresión extrauterina del tumor, sugiriendo por tanto que, ante la presencia niveles altos de este marcador tumoral, preoperatoriamente, se debería asociar un estadiaje quirúrgico minucioso, así como un seguimiento estrecho para detectar la presencia de metástasis y recurrencias.

Crombach<sup>202</sup> analiza las concentraciones de CA-125 en tejidos normales y en carcinomas, tanto de cérvix, endometrio como de trompas de Falopio, comparándolas con los niveles en suero. Concluye que la liberación de CA-125 a sangre periférica parece depender del crecimiento infiltrativo y de la masa tumoral, más que de la concentración tisular local, ya que observa concentraciones altas de CA-125, de forma similar, tanto en los epitelios glandulares normales como en los adenocarcinomas. Afirma también este mismo autor, que los niveles séricos de CA-125 fueron concordantes con la evolución clínica, durante el seguimiento de las pacientes.

#### **CA 19.9**

El marcador tumoral CA 19.9 se correlacionó inicialmente con mayor anaplasia tumoral<sup>203</sup>. Posteriormente<sup>204</sup> no se relacionó con mayor anaplasia tumoral, aunque sí con la afectación anexial y ganglionar. La elevación del CA

19.9 se ha visto correlacionada con enfermedad persistente y recidivas<sup>205</sup>. La determinación junto con el CA 125 pueden resultar útiles en la predicción de recidivas, de manera que en caso de que ambas sean negativas sólo existirían un 3,6% de recidivas o persistencia de la enfermedad<sup>205</sup>. Sin embargo para Yakeshima<sup>204</sup>, la determinación de CA 19.9 no aporta ninguna información a la suministrada por el CA 125.

#### **CEA (antígeno carcino-embriionario)**

Van Nagell<sup>206</sup> observa que niveles elevados del CEA tras el tratamiento podían predecir enfermedad persistente o recidivante. Este autor encuentra correlaciones significativas entre los valores pre-tratamiento con el tamaño uterino, el grado y el estadio. Sin embargo, otros autores no han confirmado dichos hallazgos.

## **7. DISEMINACIÓN TUMORAL**

Inicialmente el tumor se expande por vecindad hacia el miometrio y el cérvix (estadios I y II respectivamente). A partir de ahí pueden diseminarse a través de los vasos sanguíneos y linfáticos.

También pueden extenderse por contigüidad a la trompa, a los ovarios y a la vagina (estadios IIIA y IIIB).

Si el tumor sobrepasa la serosa uterina (estadio IIIA), puede diseminarse intraperitonealmente.

Cuando el tumor alcanza el istmo o el cérvix, la diseminación se realiza de la misma forma que en los cánceres de cérvix.

El útero drena linfáticamente hacia los ganglios iliacos comunes y paraaórticos, y con menor frecuencia hacia los femorales o inguinales. El carcinoma de endometrio tiene 2 vías de diseminación, una pelviana y otra paraórtica. Esta última puede estar afectada sin necesidad de que lo esté la pelviana. Sin embargo, la posibilidad de afectación paraórtica en solitario es muy baja<sup>207</sup>.

## **8. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS**

La clasificación utilizada actualmente es la de la FIGO de 1988. El estadiaje se debe hacer quirúrgicamente, salvo en los casos que se traten de inicio con radioterapia, en los que se podría aplicar la clasificación clínica de 1971.

La clasificación quirúrgica-patológica se establece mediante histerectomía total con anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica.

### **8.1. Estudio de extensión (clasificación clínica)**

Aunque la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica y, por tanto, se determina después de la cirugía, conviene realizar un estudio de extensión previo, que permita valorar el pronóstico y el tratamiento inicial de la paciente.

En estadios avanzados, se podrá hacer radioterapia o métodos paliativos como hormonoterapia o quimioterapia, mientras que en el resto se procederá al tratamiento estándar con cirugía para estadiaje quirúrgico-patológico.

Para el estudio de extensión se recurrirá fundamentalmente al diagnóstico por la imagen mediante ecografía, resonancia magnética y radiografía de tórax. Con estas 3 exploraciones y junto con el aspirado endometrial, que aportará el tipo histológico y el grado de diferenciación, se puede hacer una estimación bastante aproximada del pronóstico prequirúrgico.

La **ecografía transvaginal** puede conseguir una buena definición de la afectación de la cavidad endometrial y de la profundidad de invasión miometrial<sup>41</sup>. El coste de la exploración es muy inferior al de la RM pero no permite la valoración de la afectación cervical ni ganglionar<sup>208</sup>.

La **resonancia magnética** permite valorar 3 parámetros fundamentalmente, además de la presencia de metástasis abdominales: permite determinar la profundidad de invasión miometrial, la afectación cervical y la presencia de adenomegalias. En todos estos parámetros se muestra más precisa que la ecografía<sup>209</sup>. Puede ser útil para determinar la necesidad de linfadenectomía, sobre todo en función de la profundidad de invasión miometrial.

La **radiografía de tórax** es útil para la valoración de metástasis pulmonares.

La **histeroscopia diagnóstica** puede determinar la presencia de afectación cervical, diferenciando entre estadios I y II.

Otras pruebas que se pueden utilizar son la **gammagrafía ósea** que permite descartar metástasis óseas, la **cistoscopia** y la **proctoscopia** que descartan el estadio IVa. También se ha utilizado la urografía intravenosa.

Hoy en día no se puede recomendar la TAC para la evaluación preoperatoria del cáncer de endometrio, porque resulta muy inferior a la resonancia magnética en la predicción de la profundidad de invasión miometrial, la afectación cervical y parametrial y la extensión a los ganglios linfáticos regionales. Su utilidad puede limitarse en el estudio de estadios avanzados o metástasis a distancia<sup>209</sup>.

## **8.2. Clasificación quirúrgica: estadios y grado<sup>13</sup>**

La clasificación por estadios (estadiaje) del adenocarcinoma de endometrio, debe realizarse quirúrgicamente desde 1988, según las recomendaciones de la FIGO<sup>210</sup>, y debe incluir:

1. Histerectomía total extrafascial con anexectomía bilateral y resección del tercio superior de la vagina.
2. Lavados con suero fisiológico de la superficie peritoneal con objeto de obtener material para estudio citológico
3. Linfadenectomía pélvica y, eventualmente, paraórtica.
4. Revisión quirúrgica y eventual biopsia de cualquier lesión sospechosa de corresponder a tumor metastásico.
5. En casos de diagnóstico de una carcinoma de tipo II (seroso o células claras), debería añadirse la omentectomía infracólica y la toma de biopsias peritoneales.

### **8.2.1. Estadio I**

Tumor localizado en el cuerpo uterino.

**IA:** tumor limitado al endometrio

**IB:** tumor invadiendo menos del 50% del espesor miometrial

**IC:** tumor invadiendo el 50% o más del espesor endometrial.

### **8.2.2. Estadio II**

Tumor invadiendo cérvix, pero limitado al útero.

**IIA:** afectación del epitelio endocervical

**IIB:** invasión del estroma cervical.

### **8.2.3. Estadio III**

Invasión local o regional.

**IIIA:** el tumor afecta a la serosa o anejos (tanto por extensión directa como metástasis) o presencia de células malignas en líquido ascítico o lavados peritoneales.

**IIIB:** afectación vaginal (por extensión directa o metástasis)

**IIIC:** metástasis en ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos.

### **8.2.4. Estadio IV**

**IVA:** tumor infiltrando mucosa vesical o mucosa intestinal

**IVB:** metástasis a distancia (excluyendo metástasis a vagina, serosa pélvica o anejos).

### **8.2.5. Grado arquitectural**

- **G1:** no más del 5% del tumor constituido por masas sólidas.
- **G2:** entre el 6 y el 50% del tumor constituido por masas sólidas
- **G3:** más del 50% del tumor constituido por masas sólidas.

### **8.2.6. Grado nuclear:**

- **G1:** núcleo oval. Cromatina uniformemente distribuida
- **G2:** núcleos con características intermedias entre G1 y G3.
- **G3:** núcleos de gran tamaño, pleomórficos, cromatina irregular, nucléolos de gran tamaño, pleomórficos, cromatina irregular, nucléolos eosinófilos patentes.

#### ***Notas al sistema de gradación:***

- a. La presencia de atipia nuclear “notable” (G3), inapropiada para el grado arquitectural incrementa en un punto el grado de los tumores que arquitecturalmente son G1 o G2.
- b. En los adenocarcinomas con diferenciación escamosa, este componente no se tiene en cuenta a la hora de estimar el porcentaje de tumor sólido.
- c. Los adenocarcinomas serosos, de células claras, escamosos, de célula pequeña e indiferenciados se consideran G3.

## **9. TRATAMIENTO**

### **9.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El tratamiento de elección en el adenocarcinoma de endometrio es quirúrgico. El tratamiento quirúrgico estándar consiste en histerectomía total extrafascial con anexectomía bilateral y linfadenectomía o muestreos linfáticos pélvicos y paraaórticos<sup>211</sup>. Únicamente cuando no es posible la cirugía, por patología asociada o por extensión de la enfermedad, se contemplan otras opciones como radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia<sup>212</sup>.

La clasificación de la FIGO de 1988 incluye la linfadenectomía pélvica y paraórtica de manera estándar, pero actualmente continúa siendo motivo de controversia. Entre las distintas opciones figuran la realización en todos los casos o solo en los de riesgo alto de enfermedad extrauterina, entre la linfadenectomía completa o el muestreo ganglionar, y por último entre realizar una linfadenectomía pélvica o añadir la paraórtica, inframesentérica o infrarrenal.

La FIGO<sup>213</sup> recomienda un algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma de endometrio en el cual considera 2 grupos, uno de alto riesgo y otro de bajo riesgo de enfermedad extrauterina, y por tanto de recidiva de la enfermedad. El **grupo de bajo riesgo** estaría formado por las pacientes con tumores grado 1 o 2, y con invasión miometrial inferior al 50% de su espesor (estadios Ia, Ib, G1,2). En el **grupo de alto riesgo** entrarían los tumores poco diferenciados (grado 3), con invasión miometrial superior al 50% del espesor, con sospecha de metástasis ganglionares en las pruebas de diagnóstico por imagen (TAC o RM), o los tipos histológicos papilar seroso y células claras. En el grupo de bajo riesgo se procedería inicialmente a la histerectomía con anexectomía bilateral y lavado peritoneal, para posteriormente realizar una palpación de las zonas ganglionares con muestreo únicamente en caso de ganglios sospechosos. En caso de encontrar características histopatológicas de alto riesgo se consideraría la radioterapia adyuvante. Sin embargo, en el grupo de alto riesgo, se recomienda la linfadenectomía pélvica +/- paraórtica. En caso de afectación ganglionar se procedería a la prescripción de radioterapia. En cambio, si los ganglios son negativos y la serosa está intacta, probablemente no precisen tratamiento adyuvante<sup>212</sup>.

## 9.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tras el tratamiento quirúrgico, y una vez conocidos todos los factores pronósticos quirúrgico-patológicos, se plantea la necesidad de tratamiento adyuvante, que permite mejorar el pronóstico de los casos de alto riesgo. La administración de radioterapia adyuvante en los casos de bajo riesgo ("early-stage disease") no mejora la supervivencia, tal y como se afirma en el informe anual de la FIGO de 2006 ( 26th Annual Report on the results of Treatment in Gynecological Cancer)<sup>9</sup>. Incluso en el estadio II, los beneficios de la radioterapia adyuvante, son mínimos, en el mejor de los casos.

### **9.2.1. Radioterapia**

Se administra radioterapia postoperatoria a las pacientes con enfermedad extrauterina o con alto riesgo de la misma. Su uso combinado con la cirugía puede mejorar el pronóstico.

La dosis empleada habitualmente es de 50-60 Gy a toda la pelvis, por lo es muy raro que aparezcan complicaciones importantes.

#### **9.2.1.1. Indicaciones de la radioterapia:**

- Invasión miometrial mayor al 50% de su espesor
- Grado 3 con invasión miometrial.
- Tipo histológico de riesgo: papilar seroso, células claras.
- Metástasis ováricas
- Afectación ganglionar linfática.

## **9.3. TRATAMIENTO PALIATIVO**

### **9.3.1. Quimioterapia**

El tratamiento con quimioterapia no se ha acreditado como tratamiento adyuvante, sino que se utiliza con objetivo paliativo<sup>7</sup>.

Las indicaciones se limitan a estadios avanzados (III-IV) y a recurrencias<sup>7</sup>.

Los mejores resultados se obtienen con la combinación de paclitaxel, cisplatino y adriamicina.

### **9.3.2. Hormonoterapia**

Los gestágenos han demostrado su utilidad, además de en el tratamiento de la hiperplasia endometrial, en la curación de casos de adenocarcinoma de endometrio, en estadios iniciales, en mujeres premenopáusicas con deseos de preservar la fertilidad<sup>214</sup>.

Su uso se limita a estadios avanzados (III-IV), recidivas, casos terminales, y en mujeres premenopáusicas con deseos de preservar la fertilidad en estadios precoces bien diferenciados (estadio IA, grado 1)<sup>214</sup>.

Los gestágenos producen respuestas objetivables en un 15-30% de las pacientes. Estas respuestas se asocian a una mejora significativa en la supervivencia y en la calidad de vida.

Su eficacia es superior en caso de receptores de progesterona positivos, por lo que se recomienda la determinación de sus niveles en el tumor primario, ya que puede ser útil para guiar el tratamiento en caso de recurrencia.

La utilización de tratamiento adyuvante con gestágenos no ha demostrado un aumento de la supervivencia en el tratamiento del adenocarcinoma de endometrio<sup>7 212</sup>.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. TIPO DE ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio **retrospectivo** de los casos de adenocarcinoma de endometrio, tratados en el Hospital Universitario “La Fe” de Valencia, desde Junio de 1988 hasta Junio de 2000. El estudio abarca tanto el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad como su tratamiento, donde destaca el quirúrgico, y el posterior seguimiento de las pacientes. Para llevar a cabo este estudio se realizó la revisión de **282 historias clínicas**, de casos registrados como adenocarcinoma de endometrio, en los que se remitieron muestras del tumor para su valoración biológica de algunos de los parámetros estudiados.

## **2. VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **2.1. Selección de variables.**

Se realizó una revisión exhaustiva de la **literatura** y una amplia búsqueda bibliográfica, a través de la base de datos MEDLINE, sobre adenocarcinoma de endometrio, para la selección de una serie de variables con importancia en el proceso de la enfermedad, clasificándolas en 5 categorías, para una mejor observación y comprensión (tabla 3). Estas categorías fueron las siguientes: variables clínicas, variables analíticas, variables histopatológicas, variables moleculares y variables relacionadas con la evolución de la enfermedad.

En primer lugar se obtuvo, de las historias clínicas, una serie de **características clínicas** de las pacientes, que son las siguientes: edad, estado menopáusico, paridad, obesidad, diabetes, hipertensión arterial, sintomatología y por último el tiempo en consultar.

En segundo lugar, se analizaron una serie de **parámetros analíticos** en sangre, previos al tratamiento, como son el hemograma, recogiendo los datos de hematocrito, hemoglobina y número de plaquetas, y marcadores tumorales: CEA, CA 19.9, CA 12.5 Y SCC.

En tercer lugar se recogieron las **variables histopatológicas** a partir de la pieza quirúrgica. Por una parte factores histológicos como tipo histológico, grado de diferenciación (bien diferenciado, medianamente diferenciado y poco

diferenciado), tipo de crecimiento tumoral (focal o difuso), infiltración miometrial (endometrio, mitad interna, mitad externa y serosa), afectación de cérvix (ausencia, superficial o estroma), afectación de parametrio (presencia o ausencia), afectación de ovarios-trompas, afectación ganglionar linfática, citología de lavado peritoneal (positiva o negativa), embolización vascular y embolización linfática. Se estudió también la presencia de patología uterina asociada (miomas, pólipos endometriales, pólipos cervicales y cervicitis), tipo de endometrio acompañante (proliferativo, secretor, atrófico, hiperplasia endometrial simple o adenomatosa). Por último dentro de los factores histológicos se estudió el **estadio** quirúrgico de todos los casos según la clasificación de la FIGO de 1988.

Por otra parte, dentro de los parámetros estudiados acerca del tumor, se analizaron las siguientes **variables moleculares**: receptores de estrógenos citosólicos (REC) y nucleares (REN), receptores del factor de crecimiento epidérmico (REGF), catepsina D, pS2, HER-2/neu, p53, parámetros del ciclo celular (GOG1, fase S, G2M, índice proliferativo), ploidía e índice de DNA.

Por último se recogieron los datos sobre la **evolución** de las pacientes como recidivas y lugar de las mismas, así como del intervalo libre de enfermedad y supervivencia con un seguimiento de 1 a 11 años.

## **2.2. Recogida de variables**

Se investigaron las pacientes afectas de adenocarcinoma de endometrio que tenían al menos uno de los factores biológicos estudiados, a través de las **historias clínicas** no informatizadas, correspondientes a los casos de adenocarcinoma de endometrio tratadas en el periodo anteriormente citado.

El investigador recogió los datos, introduciéndolos directamente en una base de datos tipo SPSS, versión 15.0, diseñada a tal efecto.

Para una mejor utilización de los datos, se procedió a la codificación numérica de todas las variables que lo permitían.

## 2.3. Lista de variables.

Tabla 3. Lista de variables estudiadas.

<ul style="list-style-type: none"><li>□ <b>VARIABLES CLÍNICAS:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Edad</li><li>○ Paridad</li><li>○ Obesidad</li><li>○ Diabetes</li><li>○ Menopausia</li><li>○ Hipertensión arterial (HTA)</li><li>○ Antecedentes oncológicos familiares</li><li>○ Sintomatología</li><li>○ Tiempo en consultar</li></ul></li> <li>□ <b>VARIABLES ANALÍTICAS:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Marcadores tumorales:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ CA 125</li><li>▪ CA 199</li><li>▪ SCC</li><li>▪ Beta HCG</li><li>▪ CA 153</li></ul></li></ul></li> <li>□ <b>VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Tipo histológico</li><li>○ Grado de diferenciación</li><li>○ Tipo de crecimiento tumoral: focal o difuso</li><li>○ Infiltración miometrial</li><li>○ Afectación de cérvix</li><li>○ Afectación parametrial</li><li>○ Afectación anexial: ovarios-trompas</li><li>○ Afectación ganglionar</li><li>○ Número de ganglios extirpados</li><li>○ Lavado peritoneal</li><li>○ Embolización vascular</li><li>○ Embolización linfática</li><li>○ Patología uterina asociada</li><li>○ Endometrio acompañante</li><li>○ Estadío</li></ul></li> <li>□ <b>VARIABLES MOLECULARES</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Receptores hormonales<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Receptores de estrógenos (RE)</li><li>▪ Receptores de progesterona (PR)</li><li>▪ Receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)</li></ul></li><li>○ Catepsina D</li><li>○ PS2</li><li>○ P 53</li><li>○ HER-2/neu</li><li>○ G0G1</li><li>○ Fracción de fase S</li><li>○ G2M</li><li>○ Ploidía</li></ul></li> <li>□ <b>VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Recidivas</li><li>○ Lugar de recidivas</li><li>○ Intervalo libre de enfermedad</li><li>○ Estado de la paciente</li><li>○ Supervivencia</li></ul></li></ul>
--

### 2.3.1. Variables clínicas:

**Edad:** medida en años. Se ha establecido por la edad de la paciente en el momento de su primera consulta.

**Paridad:** se registró en 2 categorías, diferenciando entre nulíparas y pacientes que hubieran gestado hasta una edad gestacional viable.

**Obesidad:** para la determinación de la obesidad se ha utilizado el índice de Quetélet (peso en Kg / talla en m<sup>2</sup>) en las pacientes en que se disponía de dichos datos en la historia clínica. Se ha considerado como obesidad todo valor igual o superior a 29, siguiendo los criterios del Consenso Español 1994 para valorar la obesidad<sup>215</sup>.

**Diabetes:** se ha considerado como diabéticas a las pacientes que habían sido diagnosticadas y tratadas a tal efecto, y a las que presentaron al menos 2 determinaciones de glucemias basales mayores de 120 mg/ml de sangre venosa.

**Menopausia:** Entendida, según la definición de la OMS, como el estado que se adquiere a partir de un año del cese definitivo de las menstruaciones. Se ha diferenciado por tanto entre premenopáusicas y postmenopáusicas.

**Hipertensión arterial:** definido como TA mayor o igual a 140/90 mm Hg.

**Antecedentes oncológicos familiares.**

**Sintomatología:** hace referencia al motivo de consulta, considerado como tal el que hizo a la paciente acudir a su médico. Diferenciando entre asintomáticas, metrorragia, menorragia y dolor abdominal.

**Tiempo en consultar:** se entiende como tal, el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la consulta al médico.

### 2.3.2. Variables analíticas:

**Marcadores tumorales:** La metodología viene reflejada en una tesis anterior de nuestra sección de ginecología oncológica<sup>199</sup>. Tras la toma de sangre venosa en ayunas se procede a la centrifugación separándose el suero en alícuotas y congelando a -20° hasta su determinación. Para la determinación de CEA, CA 125, CA 199 y SCC se ha utilizado un enzimo-inmunoanálisis con micropartículas (MEIA) con anticuerpos monoclonales específicos de ratón para todos ellos, excepto para CA 125 que es ovino (ABBOT DIAGNOSTICS).

Para el CA 15.3 se ha empleado un enzimoimmunoanálisis en fase sólida ("sándwich") de CIS-España, con anticuerpo murino (115-D8) y antígeno contra éste (DF3) conjugado con peroxidasa. Las sensibilidades de los ensayos son, respectivamente, de 0,5 ng/ml, 3 U/ml, 2U/ml, 0,3 ng/ml y 0,4 U/ml. Siguiendo a este autor, con una población semejante, hemos empleado como valores de referencia de normalidad o de corte los siguientes: CEA: 3,5 ng/ml; CA 125: 24 U/ml; CA 19.9: 40 U/ml; CA 15.3: 37 U/ml, y SCC: 2,5 hg/ml, aunque se establecen comparaciones utilizando también los valores de corte propuestos en la literatura.

**Parámetros hematológicos:** se obtuvo los datos del hemograma realizado previamente al tratamiento, registrando las cifras de hemoglobina, del hematocrito y el recuento de plaquetas.

### **2.3.3. Variables histopatológicas y estadio:**

Las piezas quirúrgicas se remitieron en solución de formaldehído al Servicio de Anatomía Patológica. La intervención quirúrgica practicada fue habitualmente una histerectomía extrafascial por vía abdominal con doble anexectomía y extirpación de un rodete vaginal de unos 2 cm. Según las normas de la FIGO sobre estadiaje quirúrgico de 1988, se realizó la toma para citología peritoneal, de manera que nada más abrir la cavidad peritoneal se instilan unos 200 cc de suero fisiológico y se aspiran mediante jeringa estéril unos 100 cc que son remitidos a Anatomía Patológica para su centrifugado y tinción. En los casos de afectación cervical según los resultados del legrado se procedió a una histerectomía radical, tipo Wertheim-Meigs, con linfadenectomía pélvica. En los casos en que se apreció afectación ovárica se procedió a practicar apendicectomía y/u omentectomía. En cuanto a la linfadenectomía diagnóstica, se procedía generalmente a la apertura del peritoneo y a la disección de la grasa perivascular de los vasos iliacos desde la bifurcación de las iliacas hasta los obturadores. No se realizaron biopsias sistemáticas de ganglios yuxtaaórticos. No obstante, la linfadenectomía no se realizó en todas las pacientes, por diferentes motivos como obesidad, edad avanzada, dificultades con la anestesia, etc. Igualmente se biopsiaron las adenopatías visibles o palpables. Se exploró ampliamente la cavidad abdominal y sus órganos para descartar metástasis.

Para la determinación de los parámetros histopatológicos del tumor, nos hemos servido de los informes realizados por el Servicio de Anatomía Patológica. La valoración del grado de diferenciación se estableció según el grado arquitectural. En ningún caso se estableció el grado nuclear.

En cuanto a la profundidad de invasión miometrial se informó como afectación endometrial, o afectación inferior o superior al 50% del espesor miometrial. En caso de afectación de la serosa se informó como tal.

Otros aspectos anatomopatológicos como la embolización linfovascular por el tumor no siempre han sido informados, por lo que a efectos del análisis posterior sólo se han tenido en consideración los casos en que expresamente se señala que no existe dicho fenómeno, o si se da positivamente.

Para la clasificación por estadios se utilizó la clasificación actual de la FIGO de 1988.

A la hora de valorar la patología uterina asociada se hizo uso de las indicaciones del patólogo sobre la presencia de pólipos endometriales o cervicales o de miomas. En cuanto al endometrio acompañante no siempre se informó sobre la presencia de endometrio atrófico, proliferativo, secretor o hiperplasia.

#### **2.3.4. Variables moleculares:**

En la determinación de los **receptores hormonales** se ha usado la técnica descrita por Asíns<sup>130</sup> en un trabajo previo. Resumidamente: tras la apertura de la pieza operatoria se obtuvo una sección representativa del área tumoral que se introdujo en un medio tamponado (HEPES-EDTA-CLNA) a pH 7,4 y se remitió al laboratorio de hormonas del hospital para análisis. Posteriormente se homogeneizó un mínimo de 150 mg de la muestra (homogeneizador ULTRA-TURRAX 18/2) con tampón HEPES (20mM)-EDTA (1,5mM)-ditiotritol (0,125 mM) a 1 ml. por 50 mg de tejido. Se centrifugó 15 minutos a 7.000 g y 4° C, obteniéndose un sobrenadante citosólico y un "pellet" nuclear crudo. Posteriormente, se añadieron partes alícuotas de 150 µl de cada fracción a 50 µl de estradiol-H<sup>3</sup> en 7 tubos con concentraciones crecientes desde 10<sup>10</sup> a 10<sup>9</sup> M. Adicionalmente se prepararon 2 tubos con estradiol-H<sup>3</sup> a 10<sup>9</sup> M con y sin dietilstilbestrol con el objeto de determinar la fijación no específica. A continuación se procedió a incubar los tubos a 4° C durante 18 horas, y luego

se utilizó carbón vegetal recubierto con dextrano para el lavado de la muestra citoplásmica, filtrándose aparte el "pellet" nuclear. Para la determinación de la concentración de receptor se utilizó la prueba de Scatchard, expresándose los resultados en femtomoles/mg proteína (fmol/mg) para la fracción citoplásmica, y en fm/mg ADN para el "pellet" nuclear. Finalmente, se consideró que la muestra era negativa para receptor de estradiol si la constante de disociación (Kd) de la prueba de Scatchard se hallaba fuera del intervalo  $0,5 \times 10^{10} \text{M}$  y  $5 \times 10^{10} \text{M}$  y el porcentaje de unión no específico era de más del 30%. En la determinación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (REGF) se recogieron igualmente 150 mg de la misma muestra que para la determinación del RE, homogeneizándose con un tampón específico (HEPES-CLNAMA<sub>2</sub>Mo<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O-BSA), centrifugándose a 4° C y 25.000 g durante 30 minutos, decantando el sobrenadante y resuspendiendo el sedimento. Se añaden partes alícuotas de 100 mcl de la suspensión a 100 mcl de mEGF-I<sup>125</sup> (NEW ENGLAND NUCLEAR) y a 200 de mEGF (BIOMEDICAL TECHNOLOGIES INC.) para la valoración inespecífica. Se incuban a 4° C durante 18 horas, tras lo cual se añade 1 ml de tampón y se centrifuga a 20.000 g durante 20 minutos. Finalmente se aspira el sobrenadante y se realiza el conteo durante 4 minutos. Tras determinar la cantidad de proteína total, se expresa la cantidad de mEGF-I unida a membrana en picogramos/mg de proteína de membrana. Se ha considerado positivo para valores de más de 4 pg/mg y la cantidad de receptor unido al inespecífico es igual o menor al 70% del unido total.

Para la determinación de la **ploidía** y **fase S** se ha seguido el siguiente procedimiento: del tumor se remitía en suero fisiológico una muestra a citomorfología (Servicio de Hematología) donde procesaban las muestras. Para la separación de núcleos y tinción del ADN se ha utilizado un "kit" apropiado (COULTER® DNA-Prep) compuesto básicamente de varios productos de efecto lítico sobre la membrana celular (CNK, NaN<sub>3</sub>) y del tinte específico para ADN: yoduro de propidio. Tras su aplicación se procede al conteo citofotométrico, para el que hemos utilizado un aparato EPICS XL-MCL Coulter, con un sistema de cuatro sensores. Esta máquina utiliza como referencia interna núcleos de eritrocitos de ave. A efectos de control hemos utilizado tejido no tumoral de una muestra. Para el proceso de los datos y elaboración de los histogramas se ha utilizado el programa MULTICYCLE® de Phoenix Flow

Systems, y para el cálculo de la fase S el paquete informático MODFIT®. Los parámetros valorados han sido los siguientes: el coeficiente de variación (CV) definido como valor obtenido de dividir el número exacto de canales correspondiente al pico G0/G1 por su desvío estándar (en %). Este parámetro es calculado por el programa informático del citofotómetro. Siguiendo las convenciones de la literatura se han excluido los casos con CV mayor del 10%. El índice de DNA, definido como cociente entre el valor del canal de absorción medio del pico G0/G1 de la muestra y el del canal medio del pico G0/G1 diploide del control. Se ha considerado no diploide todo aquel valor por encima o por debajo de un desvío estándar (DE) del valor del pico diploide G0/G1 del control. Los casos con índice de DNA de 2 se han considerado tetraploides. Finalmente, la fracción de la fase S utilizada es la calculada automáticamente por el programa informático citado.

El oncogen **HER-2/neu** fue analizado inicialmente con la técnica Dot-Gott de ADN con sonda de hibridación marcado con digoxigenina (Roche®). Posteriormente se empezó a utilizar la técnica ELISA. Tenemos, por lo tanto, un primer grupo en el que se utilizó la primera técnica y un segundo grupo de casos en los que se utilizó la segunda.

### **2.3.5. Variables relacionadas con la evolución clínica:**

Una vez obtenido el informe anatomopatológico, las pacientes consideradas de riesgo (generalmente grados 2-3, afectación miometrial mayor de un tercio o afectación cervical, anexial o linfática) fueron remitidas para radioterapia adyuvante al correspondiente servicio. Una vez concluida la irradiación, las pacientes volvieron a la Sección de Ginecología Oncológica para seguimiento y control. En casos en los que se indicó quimioterapia ésta se administró en dicha Sección.

Las pacientes fueron controladas posteriormente a los 3 meses del tratamiento, y cada 6 meses durante al menos 5 años, practicando en cada ocasión un exploración ginecológica completa, con especuloscopia, tacto bimanual y/o rectal, ecografía, toma de citología de cúpula vaginal y analíticas básicas (hemograma y bioquímica). A los 6 meses del tratamiento definitivo se

practicó una serie metastásica y una determinación de marcadores tumorales. Posteriormente los controles fueron con una cadencia anual. A los 10 años de seguimiento, se procedió al alta de las pacientes si lo aceptaban.

En todos los casos se registró la presencia o no de recidivas, así como de su localización y el intervalo libre de enfermedad, considerado como el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la reaparición de masa tumoral. Del mismo modo se registró el estado de la paciente, según estuviera viva libre de tumor, viva con tumor, fallecida a causa del tumor o fallecida por otra causa, así como el tiempo de supervivencia en meses.

### **3. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Para una mejor exposición en la memoria, de los distintos resultados, se ha realizado la descripción de los resultados siguiendo el orden expuesto en estos 3 puntos: en primer lugar una descripción general de los resultados de cada variable, agrupadas según variables clínicas, analíticas, histopatológicas y moleculares. En segundo lugar la supervivencia en función de cada variable de manera individual, estudiando las correlaciones entre las mismas, y seleccionando aquellas cuyo resultado resulta significativo. En tercer lugar se realiza un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox, basándonos en aquellas variables que han demostrado significación en el análisis univariante. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows.

#### **3.1. Análisis general de las variables. Parámetros estadísticos individuales.**

Para el análisis general de las variables se han empleado los métodos descriptivos básicos de cálculo de media, desvío estándar y mediana, así como los valores máximos y mínimos, para las variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente.

### **3.2. Análisis de la supervivencia y correlaciones entre variables. Análisis univariante.**

En este estudio se ha intentado determinar cuales son los factores pronósticos que condicionan la supervivencia de un paciente. Para poder llevarlo a cabo y conocer el efecto de cada variable sobre la supervivencia, así como las correlaciones existentes entre las distintas variables, se ha utilizado el método de Kaplan-Meier mediante el cual se ha estimado la función de supervivencia para cada tiempo de observación. Este método asume, al igual que los métodos de Log-Rank y Cox, que los sujetos censurados, es decir, aquellos que se van del estudio antes de su finalización debido a fallecimiento ajeno a la enfermedad o que abandonan el tratamiento, se comportan del mismo modo que aquellos que lo siguen hasta el final.

Para la comparación de las diferentes categorías, es decir, de la supervivencia observada entre grupos, se ha empleado la prueba de Log-Rank (LR). Con estos métodos se ha obtenido el valor pronóstico de las variables indicándose en todos los casos el valor del estadístico LR así como la significación estadística ( $p$ ) correspondiente.

La comparación entre variables se ha realizado utilizando la prueba Xi-cuadrado para las correlaciones entre las distintas variables y la comparación de medias mediante la T de Student. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $p$  obtenida es menor de 0,05.

### **3.3. Análisis multivariante.**

El análisis combinado de las distintas variables con influencia sobre la supervivencia se ha llevado a cabo mediante el modelo de regresión de Cox. El objetivo que se pretende es obtener un modelo óptimo que explique la posible relación entre las variables explicativas (variables independientes) y la variable respuesta tiempo de supervivencia (variable dependiente), con este modelo se puede averiguar simultáneamente el efecto independiente de los factores (variables explicativas) sobre la supervivencia a lo largo de todo el periodo de observación.

La función de riesgo a obtener es de la forma:

$$h(t) = [h_0(t)] e^{(B_1x_1 + B_2x_2 + \dots + B_nx_n)}$$

donde:

- $h(t)$  = función de riesgo en el tiempo  $t$ . Indica la probabilidad del *suceso* (recidiva o muerte).
- $h_0(t)$  = riesgo de base, sin considerar el efecto de las variables independientes.
- $B(n)$  = variables a determinar, son los coeficientes de regresión de cada una de las variables independientes que influyen en dicha función ( $X_1, X_2, \dots, X_n$ ).

Si las estimaciones de los coeficientes  $B_i$  fuesen nulas significaría que las variables  $X_1 \dots X_n$  no influirían en el tiempo que transcurre hasta que ocurre el suceso final, y por tanto,  $h(t)$  sería igual a  $h_0(t)$ .



## **IV. RESULTADOS**



## IV. RESULTADOS

La presentación de los resultados se lleva a cabo por medio de 3 apartados principales. En el primero se expone la descripción general de cada variable de manera individual, con los parámetros estadísticos básicos, como media, desvío estándar (DE), mediana y rango, agrupando las variables en variables clínicas, analíticas, histopatológicas y moleculares. En el segundo apartado se analiza la supervivencia en función de cada variable de manera individual y las correlaciones entre las mismas, para lo cual se han seleccionado aquellas que presentan una significación estadística respecto a la supervivencia. En tercer y último lugar se realiza un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox, basándonos, así mismo, en aquellas variables que han demostrado significación estadística en el análisis univariante.

### 1. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE CADA VARIABLE

#### 1.1. VARIABLES CLÍNICAS

En cuanto a la **edad** en el momento del diagnóstico, se obtuvo una media de 63.03 años, desvío estándar (DE) de 10.2, mediana 64.50, con un mínimo de 30 y un máximo de 86 años. El 5.7% fueron menores de 45 años. Respecto al estado menopáusico, 44 pacientes (15.6%) eran **premenopáusicas** frente a una mayoría, 238 (84.4%), de **posmenopáusicas**. En cuanto a la **paridad**, 44 pacientes (15.6%) eran nulíparas. Se observó **obesidad** en 146 pacientes (52.7%), **diabetes** en 76 pacientes (27%) e **hipertensión arterial** en 94 (33.3%).

Presentaron **antecedentes oncológicos familiares** 77 casos (27.3%).

Respecto a la **sintomatología** en el momento del diagnóstico, el motivo de consulta más frecuente fue la **metrorragia**, presente en 260 pacientes (92%). Con menor frecuencia, 12 pacientes (4.3%), consultaron por menorragia; 4 (1.4%) por algias abdominales y tan sólo 6 pacientes (2.1%) se encontraban asintomáticas en el momento del diagnóstico.

La media de **tiempo** transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue de 3.93 meses (DE 4.1), con un mínimo de menos de un mes y un máximo de 36 meses.

## **1.2. VARIABLES ANALÍTICAS:**

### **1.2.1. Marcadores tumorales**

En cuanto a los **marcadores tumorales**, el antígeno carcinoembrionario (**CEA**) se analizó, previamente al tratamiento, en un total de 201 casos, obteniendo una media sérica de 2.19 ng/mL (DE 3.6), un mínimo de 0 y un máximo de 45.20 ng/mL. La mayoría, 187 casos (93%), presentaron niveles por debajo de 5.0 ng/mL, que supone el valor de corte de normalidad de nuestro laboratorio, frente a sólo 14 casos (7%) por encima de dicha cantidad.

Se estudió el **CA 125** en 200 pacientes, obteniendo una media de 65.61 UI/mL (DE 262.2), un mínimo de 0 y un máximo de 2866 UI/mL. En estudio anterior de nuestro servicio, se obtuvo un punto de corte para el CA 125 de 24.00 UI/mL<sup>199</sup>. Hemos obtenido 135 casos (67%) con niveles inferiores a 24 UI/mL, por lo que el número de casos positivos, tomando dicho punto de corte, fue de 65 casos (32.5%).

Respecto al **CA 19.9**, se obtuvo, sobre 174 casos analizados, un media de 162.50 UI/mL (DE 766.6), con una mediana de 18.23, mínimo de 0 y máximo de 8790 UI/mL. Un total de 122 casos (70.5%) se encontraban por debajo de 40 UI/mL, que es el punto de corte de nuestro laboratorio, frente a 51 (29.5%) por encima de dicha cifra.

El marcador tumoral **SCC**, fue analizado en 119 casos, antes del tratamiento, obteniendo una media de 0.93 ng/mL (DE 0.6), una mediana de 1.0, con mínimo de 0 y máximo de 4.20 ng/mL. Del total de casos analizados, la mayoría (115/119, 97.5%) presentaban valores inferiores a 2.5 ng/mL, frente a sólo 4 casos (2.5%) superiores a 2.5 ng/mL. Dicotomizando el valor de SCC en 1.5 ng/mL, que supone el punto de corte de nuestro laboratorio, 109 casos (92.4%) se encontraban por debajo y 9 (7.6%) por encima de dicha cifra.

### 1.2.2. Hemograma:

Respecto al **hematocrito** en el momento del diagnóstico, se obtuvo el dato en 277 pacientes, con una media de 40.03% (DE 4.9), mediana de 40.80, mínimo de 23.50% y máximo de 51.30%. Un total de 13 casos (4.7%) presentaban un hematocrito <30%, frente a 263 casos (95.3%) por encima de dicho nivel. Dicotomizando en un valor de hematocrito de 35%, 39 casos (14.1%) fueron <35% y 237 casos (85.9%) >35%.

Con relación a la **hemoglobina**, fueron analizados 276 casos. La media obtenida fue de 13.07 g/dL (DE 1.7), la mediana de 13.40, con un mínimo de 5.30 y un máximo de 16.50. Por debajo de 10 g/dL se observaron sólo 20 casos (7.3%), frente a 256 casos (92.8%) por encima. Al situar el punto de corte en 12 g/dL, se obtuvo 58 casos (21%) inferiores y 218 (79%) superiores a dicha cifra.

Las **plaquetas** fueron también analizadas en 276 pacientes en el momento del diagnóstico, previamente al tratamiento, obteniendo una media de 257.281.16 (DE 86.484,7), con una mediana de 247.000, mínimo de 42.000 y máximo de 878.000. Valores superiores a 400.000 sólo se observaron en 13 pacientes (4.7%).

## 1.3. VARIABLES MOLECULARES

### 1.3.1. Receptores hormonales

#### 1.3.1.1. REC (receptor estrogénico citosólico)

Con relación a los **receptores hormonales**, se analizó el receptor de estradiol citoplasmático (**REC**) en 274 casos, obteniendo una media de 60.36 fmol/mg de proteína (DE 85.1), una mediana de 31.00 fmol/mg, mínimo de 0 y máximo de 540 fmol/mg. Considerando como valores de corte, >100, >50, >30, y >10 fmol/mg, se obtuvo una positividad para el REC de 19.3%, 36.9%, 51.5%, y 71.2% respectivamente.

#### 1.3.1.2. REN (receptor estrogénico nuclear)

Por lo que respecta al receptor nuclear de estradiol (**REN**), se analizó en 120 casos y se obtuvo una media de 303.86 fmol/mg de DNA (DE 634.0), una

mediana de 90 fmol/mg, un mínimo de 0 y un máximo de 4.097,00 fmol/mg. Considerando a su vez valores de corte de >10 fmol/mg y >30 fmol/mg, se alcanzó positividad en el 60.0% y 57.5% del los casos respectivamente.

#### **1.3.1.3. REGF (receptor del factor de crecimiento epidérmico)**

En cuanto al **REGF**, se cuantificó en 191 casos obteniendo una media de 33.48 pmol/mg (DE 63.4), una mediana de 14.10 pmol/mg, un mínimo de 0 y un máximo de 461 pmol/mg. Poniendo el punto de corte en >5 pmol/mg, se obtuvo positividad en el 59% de los casos.

#### **1.3.2. Catepsina D**

En 68 casos se analizó el valor de la **catepsina D**. Colocando el punto de corte en >30 pmol/mg, se obtuvo positividad en el 35,3% de los casos. Entre los casos que dieron un resultado positivo, el valor mínimo fue de 30,10 pmol/mg y el máximo de 83,5 pmol/mg.

#### **1.3.3. Proteína ps2**

La proteína **ps2** fue analizada en 70 casos. Tomando como punto de corte 20 ng/mg, se obtuvo positividad en el 7,1% de los casos, siendo el valor máximo de 459.0 ng/mg.

#### **1.3.4. Proteína p53**

La proteína **p53** fue analizada en 87 casos. La puntuación del laboratorio fue en una escala ordinal de 0 a 4 (número de copias). El 40,2% obtuvo una puntuación de 0, el 27,6% de 1, el 25,3% de 2 y el 2,3% de 4. La sobreexpresión viene reflejada por puntuaciones mayores o iguales a 1, según los parámetros utilizados en nuestro laboratorio. En base a ello, se observó sobreexpresión en 52 de los 87 casos estudiados (59,8%).

#### **1.3.5. Oncogen HER-2/neu (c-erbB)**

En el periodo de tiempo que abarca el presente estudio se utilizaron progresivamente 2 métodos de laboratorio distintos. El primer método utilizado fue el Dot-Gott de ADN con sonda de hibridación marcado con digoxigenina

(Roche®). Éste se utilizó en 78 casos, observando sobreexpresión en 7 casos (8,97%). El segundo fue el método ELISA que, sobre 44 casos estudiados, presentaron sobreexpresión un total de 13 casos (29.5%). Éste último método es de tipo cuantitativo, a diferencia del anterior que era cualitativo. La media observada, con este último método fue de 2.913,51 HNU (Human Neu Units)/mg de proteína (DE 3.720.20), con una mediana de 1.058,00, un mínimo de 0,00 y un máximo de 16.120,00.

Haciendo abstracción de los métodos utilizados para el análisis del oncogén NEU, se observó sobreexpresión, en 20 casos de los 121 analizados (16.5%).

### **1.3.6. Variables relacionadas con el ciclo celular**

#### **1.3.6.1. Fases G0-G1**

En cuanto al estudio del **ciclo celular**, mediante citometría de flujo, se analizó en 159 casos, la presencia de células en las distintas fases. En fases **G0G1** (fase de reposo) se obtuvo una media de 81.69% (DE 11.4), una mediana de 84.40%, con un mínimo de 22.79% y un máximo de 100%. Tomando como punto de corte 61.84% (media menos un DE), se encontraron 147 casos (92.5%) por encima de dicha cifra.

#### **1.3.6.2. Fracción de fase S**

Respecto a la fracción de células en **fase S** (fase de síntesis), se obtuvo una media de 11.44% (DE 9.2%), una mediana de 9.04%, un mínimo de 0% y un máximo de 54.74%. Estableciendo un punto de corte en 20.64% (media más una DE), se obtienen valores superiores a dicha cifra en el 15% de los casos.

#### **1.3.6.3. Fase G2M**

En fase **G2M** (fase premitótica) la media fue de 6.49% (DE 5.7%), la mediana de 4.77%, el mínimo de 0% y el máximo de 40.96%. Considerando el punto de corte en el valor de la media más un DE (12.20%), se evidencia un total de 137 casos (86.2%) menores de 12.20 y 22 casos (13.8%) mayores de 12.20%.

#### **1.3.6.4. Índice proliferativo**

La media fue de 17,95% (DE 11,90), la mediana de 14,99, el mínimo de 0 y el máximo de 77,21%. Considerando como punto de corte 14,00% se obtuvo que, un total de 67 casos (42,1%) estaban por debajo de dicha cifra, mientras que 92 (57,9%) presentaban valores superiores.

#### **1.3.6.4. Ploidía**

El estudio de ADN celular (**ploidía**), llevado a cabo sobre 162 casos, halló 111 casos (68.5%) euploides frente a 51 casos (31.5%) aneuploides. El **índice de DNA** se estudió en 176 casos, siendo >1 en el 30.2% de los casos, =1 en el 69%, y <1 en tan solo un caso (0.6%).

### **1.4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS Y ESTADIAJE**

#### **1.4.1. Tipo histológico**

Con relación al **tipo histológico**, el más frecuente encontrado fue el adenocarcinoma endometriode, en 230 casos (81.6%), seguido del adenocarcinoma papilar con 19 casos (6.7%), y el adenoescamoso con 16 casos (5.7%). En 9 casos se observó un adenocarcinoma mixto (3.2%), de los cuales, 5 fueron de tipo endometriode más mucinoso (1.8%) y 4 endometriode más células claras (1,4%). Otros tipos menos frecuentes fueron el carcinoma indiferenciado con 3 casos (1,1%), el papilar seroso y el adenocarcinoma de células claras con 2 casos cada uno (0,7%), y el adenocarcinoma mucinoso con un solo caso (0,35%). Utilizando la clasificación actual de los adenocarcinomas endometrioides de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos<sup>12</sup>, los de tipo adenoescamoso se incluyen en el concepto de adenocarcinoma endometriode con diferenciación escamosa, y su pronóstico depende del grado de diferenciación del componente glandular.

#### **1.4.2. Grado de diferenciación**

El **grado de diferenciación** se pudo establecer en todos los casos del estudio (282), al igual que el tipo histológico. La mayoría de las pacientes

presentaban tumores bien diferenciados (grado 1): 220 casos (78%); medianamente diferenciados (grado 2) fueron 30 casos (10.6%), y por último, 32 casos (11.3%) se identificaron como poco diferenciados (grado 3).

#### **1.4.3. Tipo de crecimiento tumoral**

Respecto al tipo de crecimiento tumoral, 121 casos (42.9%) eran **focales** frente a 161 casos (57.1%) **difusos**.

#### **1.4.4. Infiltración miometrial**

Con relación a la **invasión miometrial**, tan sólo 36 casos (12.8%) estaban circunscritos al endometrio. 119 casos (42.2%) presentaban una infiltración <50% del espesor miometrial y 115 (40.8%) invadían >50% del miometrio. Tan sólo 12 casos (4.3%) habían alcanzado la serosa. A la hora de hacer cálculos de supervivencia y correlaciones entre variables se ha dividido en 2 grupos según la existencia de invasión menor o mayor del 50%. De esta manera el 56% presentaron una infiltración miometrial inferior al 50% (incluyendo por tanto los casos con sólo afectación endometrial) y el 44% superior al 50% del espesor miometrial (incluyendo los casos de afectación de la serosa).

#### **1.4.5. Afectación de cérvix**

En cuanto a la **afectación del cérvix**, en 207 casos (73.4%) no hubo invasión del mismo. En 39 casos (13.8%) se observó una afectación superficial, y en 36 casos (12.8%) el tumor había llegado al estroma.

#### **1.4.6. Afectación de parametrio**

Se encontró **afectación del parametrio** en 15 casos (5.4%). En 2 casos se desconoce tal afectación.

#### **1.4.7. Afectación anexial (ovarios y/o trompas)**

Hubo **afectación anexial** en 26 casos (9.3%), no pudiendo registrar este dato en 3 casos, uno de los cuales se trataba de un adenocarcinoma mucosecretor sincrónico.

#### **1.4.8. Afectación ganglionar**

De las 189 **linfadenectomías** diagnósticas practicadas (67% de los casos del estudio), sólo hubo 17 casos con ganglios positivos (9% de las linfadenectomías). El número de ganglios extirpados osciló entre 0 y 36, con una media de 6.71 (DE 5.3), una mediana de 5 y una moda de 4.

#### **1.4.9. Citología de lavado peritoneal**

Se practicó **lavado peritoneal** en 260 casos (92.2%), de los cuales sólo 26 fueron positivos (10%).

#### **1.4.10. Embolización vascular y embolización linfática**

La presencia de fenómenos de **embolización vascular**, se detectó en 23 casos (8.2%). Con una frecuencia similar se hallaron 27 casos (9.6%) de **embolización linfática**.

#### **1.4.11. Patología uterina asociada**

Los datos sobre **patología asociada** reflejan la ausencia de otras patologías uterinas en algo más de la mitad de los casos:144 (51.4%). La patología más frecuentemente encontrada fue los **miomas**, en un total de 63 casos (22.5%), seguida de cervicitis en 27 casos (9.6%). 32 casos presentaban más de una patología asociada. En 7 casos se observó la existencia de pólipo endometrial (2.5%), en 3 casos pólipos cervicales (1.1%) y en 4 casos no constaba dicho dato en el informe del patólogo.

#### **1.4.12. Endometrio acompañante**

El estudio del **endometrio acompañante**, se encuentran alusiones al respecto en los informes anatomopatológicos de 73 casos, de los cuales lo más frecuente fue el endometrio atrófico, con un total de 38 casos, seguido de la hiperplasia endometrial simple en 14 casos y adenomatosa en 12. Endometrio proliferativo se encontró en 6 casos y secretor en 3.

#### **1.4.13. Estadios**

Utilizando la clasificación por estadios de la FIGO de 1988, la distribución fue la siguiente: 181 casos en estadio I (64.2%), 39 casos en

estadio II (13.8%), 59 en estadio III (20.9%) y tan sólo 3 casos en estadio IV (1.1%) (tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación por estadios.**

Estadio		Nº de casos	Porcentaje
I	IA	34	12,1
	IB	85	30,1
	IC	62	22,0
	<b>Total</b>	<b>181</b>	<b>64,2</b>
II	IIA	21	7,4
	IIB	18	6,4
	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>13,8</b>
III	IIIA	21	7,5
	IIIB	21	7,4
	IIIC	17	6,0
	<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>20,9</b>
IV	IVA	0	0
	IVB	3	1,1
	<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1,1</b>

## 1.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA:

### 1.5.1. Recaída de la enfermedad, Intervalo libre de enfermedad, Supervivencia.

En cuanto al seguimiento, se produjo **recaída de la enfermedad** en 45 casos (16%). El lugar más frecuente de recaída fue la pelvis, con 11 casos (24.4%), seguido de la localización vaginal con 10 casos (22.2%). Otras localizaciones fueron, abdominal (7 casos, 15.6%), pulmonar (5 casos, 11.1%), ganglionar (5 casos), hepática (4 casos, 8.9%) y ósea (3 casos, 6.7%). En los casos de recaída, el **intervalo libre de enfermedad** tuvo una media de 20.52 meses (mediana 17.20, desviación estándar 14.20, rango 1-59 meses).

La **supervivencia** actuarial media, en meses, fue de 81.98 (DE 40.07), con una mediana de 81.67.

La supervivencia global a los 5 años fue del 85% y a los 10 años del 83%.

## **2. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA Y CORRELACIONES ENTRE VARIABLES.**

Para realizar este análisis hemos estudiado cada una de las variables de manera independiente buscando su influencia sobre la supervivencia, de manera que podamos discernir aquellas que la afectan significativamente para luego compararlas en el estudio multivariante.

Aquellas variables que han demostrado influencia significativa en la supervivencia han sido estudiadas con profundidad para descartar asociación o sesgos en su distribución derivados de su relación con otras variables. (En el anexo 1 se muestran las curvas ROC de las variables cuantitativas con significación estadística en análisis univariante).

### **2.1. VARIABLES CLÍNICAS**

Hemos incluido dentro de este grupo edad, menopausia, paridad, obesidad, diabetes, hipertensión arterial, sintomatología y tiempo en consultar (tabla 5).

Al estudiar la supervivencia mediante análisis de Kaplan-Meier, de cada una de las variables citadas, no observamos diferencias significativas, tras analizar de manera independiente, la **menopausia, la paridad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y la sintomatología**. Sin embargo encontramos significación estadística tras análisis univariante al estudiar las variables **edad y tiempo en consultar**.

#### **2.1.1. Edad:**

Para el estudio de la edad hemos definido, según la literatura, tres grupos, situando dos puntos de corte a los 45 y 65 años (< 45 años, 45-65 años y >65años).

El grupo de pacientes mas jóvenes cuenta con 16 casos, por lo que, a efectos estadísticos, disminuye en gran medida la capacidad de predicción, y en muchas ocasiones impide que las diferencias de magnitud alcancen significación.

**Tabla 5. Variables clínicas: relaciones con la supervivencia.**

Factores clínicos		Supervivencia	Log-rango	p
<b>Edad</b>	< 65 años	87,84%	3,71	<b>0,0483</b>
	>65 años	81,06%		
<b>Menopausia</b>	Pre	81,82%	0,16	0,688
	Post	85,17%		
<b>Paridad</b>	Nulípara	81,40%	0,44	0,506
	Para	85,23%		
<b>Obesidad</b>	Normal	86,15%	0,67	0,411
	Obesa	82,76%		
<b>Diabetes</b>	Normal	84,80%	0,02	0,899
	Diabética	84,21%		
<b>Hipertensión Arterial</b>	Normotensa	84,41%	0,00	0,965
	Hipertensa	85,11%		
<b>Síntomas</b>	Asintomática	100,00%	5,45	0,141
	Metrorragia	84,50%		
	Menorragia	91,67%		
	Dolor abd.	50,00%		
<b>Tiempo en consultar</b>	≤ 6 meses	81,90%	6,18	<b>0,012</b>
	> 6 meses	97,78%		

Al comparar la supervivencia por grupos de edad, hemos apreciado una mayor tasa de supervivencia en el grupo de 45-65 años, respecto al grupo de >65 años (89.39% vs. 81.06%). Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0.022$ ). Sin embargo, al comparar los 3 grupos de edad conjuntamente, aunque el grupo de las pacientes más jóvenes ha presentado una tasa de supervivencia menor que los otros (75%), las diferencias no resultan estadísticamente significativas dado que la cantidad de pacientes en el grupo de < 45 años es baja y la prueba no alcanza suficiente potencia estadística (tabla 6).

**Tabla 6. Supervivencia actuarial por grupos de edad.**

EDAD	Total	Fallecidas	Supervivencia		Significación estadística	
					x <sup>2</sup>	p
< 45 años	16	4	12	75,00%	5,918	<b>0,052</b>
46 - 65 años	132	14	118	89,40%		
>65 años	132	25	107	81,10%		

La edad se ha correlacionado con el tiempo que tardaron las pacientes en consultar. El grupo de pacientes menores de 65 años tardó algo más de tiempo (media de 4,45 meses) respecto a las mayores de 65 años (media de 3,35 meses) ( $p = 0,03$ ) (tabla 7). Aunque la mayoría de pacientes consultaron en los primeros 6 meses de sintomatología, entre las menores de 65 años el 22% tardaron más de dicho tiempo frente a sólo el 11.1% entre las mayores de 65 años ( $p=0.018$ ) (tabla 8).

**Tabla 7. Comparación de medias: tiempo en consultar en función de la edad.**

EDAD	N	Tiempo en consultar	DE	t	p
≤ 65 AÑOS	141	4,45 meses	3,883	2,197	0,030
> 65 AÑOS	126	3,35 meses	4,333		

**Tabla 8. Relación entre la edad y el tiempo en consultar.**

		Tiempo en consultar				Significación estadística	
		< 6 meses		>6 meses		x2	p
EDAD	<65 años	110	78,00%	31	22,00%	5,615	0,018
	>65 años	112	88,90%	14	11,10%		

Al comparar la distribución por estadios de los distintos grupos de edad, no observamos diferencias significativas entre mayores y menores de 65 años (tablas 9 y 10).

Al analizar la supervivencia en función del estadio y de la edad, se observa que, tanto en estadios precoces como en estadios avanzados, la supervivencia es menor en el grupo de pacientes >65 años ( $p=0,039$ ) (tabla 11).

**Tabla 9. Relación entre la edad y el estadio.**

		ESTADIO		Total	Significación estadística	
		I-II	III-IV		Chi cuad.	p
EDAD	≤ 65	118 (79,2%)	31 (20,8%)	149 (100%)	0,257	0,61
	> 65	102 (76,7%)	31 (23,3%)	133 (100%)		
Total		220 (78,0%)	62 (22,0%)	282 (100%)		

**Tabla 10. Relación entre la edad y el estadio.**

	ESTADIO				Total	Significación estadística	
	I	II	III	IV		Chi cuadrado	p
EDAD <65 años	96 (64,4%)	22 (14,8%)	30 (20,1%)	1 (0,7%)	149 (100%)	0,754	0,86
>65 años	85 (63,9%)	17 (12,8%)	29 (21,8%)	2 (1,5%)	133 (100%)		
Total	181(64,2%)	39 (13,8%)	59 (20,9%)	3( 1,1%)	282 (100%)		

**Tabla 11. Supervivencia por estadios en función de la edad.**

EDAD	N	Muertes	Supervivientes		Significación estadística		
			N	%	Chi-cuadrado	p	
ESTADIO I-II	≤ 65 AÑOS	117	7	110	94,0%	4,266	<b>0,039</b>
	> 65 AÑOS	102	10	92	90,2%		
	total	219	17	202	92,2%		
ESTADÍO III-IV	≤ 65 AÑOS	31	11	20	64,5%		
	> 65 AÑOS	30	15	15	50,0%		
	total	61	26	35	57,4%		

No se encuentran correlaciones entre la edad y el tipo histológico.

Sí que observamos, en cambio, una correlación significativa entre la edad y el grado de diferenciación, de modo que mientras en las menores de 65 años sólo el 16.8% presentan tumores medianamente o escasamente diferenciados, en el grupo de mayores de 65 años el porcentaje es de 27.8% (p=0.025). Por lo tanto, es más frecuente encontrar tumores menos diferenciados entre las pacientes de mayor edad (tabla 12).

Al igual que con el grado, se observa una correlación entre edad superior a 65 años e infiltración miometrial superior al 50% de su espesor (p=0,015). En el grupo de pacientes menores de 65 años, tan solo el 38,3% presentaban una infiltración miometrial >50%, mientras que entre las pacientes de mayor edad el porcentaje ascendía a hasta un 52,6% (tabla 13).

**Tabla 12. Relación entre la edad y el grado de diferenciación.**

		Grado de diferenciación		Total	Significación estadística	
		grado 1	grado 2-3		Chi cuad.	p
<b>EDAD</b>	≤65	124 (83,2%)	25 (16,8%)	149 (100%)	4,994	<b>0,025</b>
	> 65	96 (72,2%)	37 (27,8%)	133 (100%)		
Total		220 (78%)	62 (22%)	282 (100%)		

**Tabla 13. Relación entre la edad y la infiltración miometrial**

		EDAD		Significación estadística	
		<65 AÑOS	> 65 AÑOS	Chi-cuad.	p
<b>Infiltración miometrial</b>	< 50%	92 (61,7%)	63 (47,4%)	5,86	<b>0,015</b>
	> 50%	57 ( <b>38,3%</b> )	70 ( <b>52,6%</b> )		
Total		149 (100,0%)	133 (100,0%)		

Del mismo modo, al comparar las medias de edad en función de la profundidad de invasión miometrial, se observa una media de 65,26 años entre los tumores más invasores, respecto a los 61,17 años entre los menos invasores (p=0,001) (tabla 14).

**Tabla 14. Comparación de medias de edad respecto a la invasión miometrial.**

		Medias de edad	DE	p
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	61,17 años	10,151	<b>0,001</b>
	>50%	65,26 años	9,936	

Al comparar las medias de edad entre las pacientes fallecidas a causa del tumor y las que sobreviven libres de tumor, no se encuentran diferencias entre ambos grupos.

### **2.1.2. Tiempo en consultar**

Estableciendo un punto de corte en 6 meses, desde que se inician los síntomas hasta que la paciente acude al médico, se observa una mayor **supervivencia** en las pacientes que tardan más de 6 meses en consultar,

respecto a las que acuden antes. Entre las que acuden antes de 6 meses, la supervivencia actuarial ha sido del 81.9%, mientras que en las que tardan más tiempo, la supervivencia alcanza el 97.78% ( $p = 0.012$ ).

Se observan diferencias significativas en la **edad** según el tiempo en consultar dicotomizado en 6 meses. La media de edad del grupo que consultó antes de 6 meses fue de 63,61 años (DE 10,08), y de 60,0 años (DE 10,87) si el tiempo en consultar fue mayor de 6 meses ( $p = 0,032$ ) (tabla 15).

**Tabla 15. Comparación de medias entre la edad y el tiempo en consultar.**

Tiempo en consultar	Casos	Edad	DE	t	p
< 6 meses	222	63,61 años	10,086	2,162	<b>0,032</b>
> 6 meses	45	60,00 años	10,871		

Al comparar la distribución por estadios se observa que es similar ( $p > 0.05$ ) en las enfermas que consultan antes y después de 6 meses (tabla 16).

**Tabla 16. Relación entre el tiempo en consultar y el estadio.**

		Estadios				Significación estadística	
		I	II	III	IV	Chi cuadrado	p
<b>Tiempo en consultar</b>	< 6 meses	143 (64,4%)	32 (14,4%)	44 (19,8)	3 (1,4%)	1,144	0,766
	> 6 meses	27 (60%)	7 (15,6%)	11 (24,4%)	0 (0%)		

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al grado de diferenciación en función del tiempo en consultar (tabla 17).

**Tabla 17. Relación entre el tiempo en consultar y el grado de diferenciación.**

		GRADO de DIFERENCIACIÓN		Significación estadística	
		1	2 y 3	Chi cuadrado	p
<b>Tiempo en consultar</b>	< 6 meses	172 (77,5%)	50 (22,5%)	0,138	0,71
	> 6 meses	36 (80,0%)	9 (20,0%)		

Las cifras de hemoglobina y hematocrito no muestran diferencias respecto al tiempo en consultar, tanto al hacer tablas de contingencia con los valores dicotomizados, como al comparar medias. No se observa por tanto, mayor porcentaje de pacientes anémicas entre las que tardan más tiempo en consultar (tabla 18).

**Tabla 18. Relación entre Tiempo en consultar y los niveles de Hb.**

		Hb		Significación estadística	
		< 12 g / dl	> 12 g / dl	Chi cuadrado	p
<b>Tiempo en consultar</b>	< 6 meses	43 (19,8%)	174 (80,2%)	1,223	0,269
	>6 meses	12 (27,3%)	32 (72,7%)		

Por último comprobamos que aquellos tumores cuya estirpe tiene peor supervivencia (células claras, papilar seroso y adenoescamoso) en nuestro hospital, llevan a la paciente a consultar antes, y generalmente muestran más sintomatología. No obstante, dada la amplitud de la clasificación histológica y el escaso número de casos con histologías desfavorables, la prueba no alcanza significación estadística (tabla 19).

**Tabla 19. Relación entre tiempo en consultar y tipo histológico.**

		HISTOLOGÍA						Significación estadística	
		adeno-carcinomas	adeno-escamosos	mixtos	papilar seroso	células claras	indiferenciado	Chi cuadrado	p
<b>Tiempo en consultar</b>	< 6 meses	195(87,8%)	12 (5,4%)	9 (4,1%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	3,368	0,643
	> 6 meses	4 (92,1%)	3 (6,7%)	0	0	0	1(2,2%)		

## 2.2. VARIABLES ANALÍTICAS.

Se observan diferencias significativas en la supervivencia, tras análisis univariante, en los marcadores tumorales **CEA** y **CA 125**, mientras que no se observan diferencias significativas para el marcador CA 19.9 y el SCC (Tabla 20). En cuanto a los parámetros hematológicos se encuentran relacionados con la supervivencia en análisis univariante el hematocrito dicotomizado en 35% y la hemoglobina dicotomizada en 12 g/dL. No se observan diferencias

significativas en el número de plaquetas, ni en el hematocrito dicotomizado en 30% y hemoglobina dicotomizada en 10 g/dL (tabla 20).

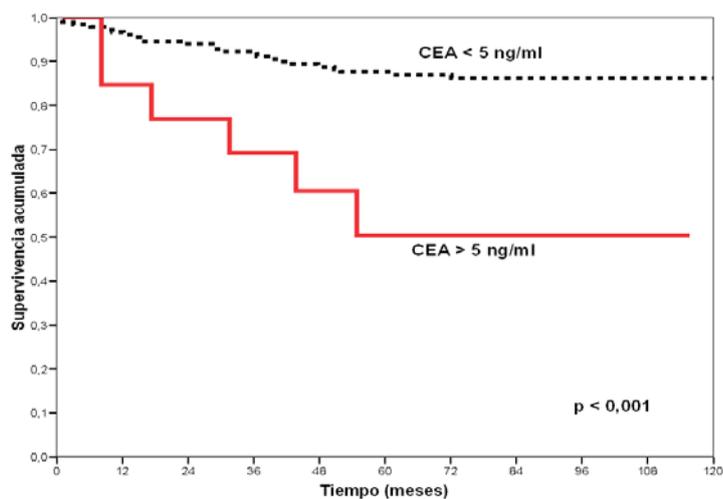
**Tabla 20. Relación entre los marcadores tumorales y la supervivencia actuarial.**

Marcadores tumorales		Supervivencia	Log-rango	p
<b>CEA</b>	< 5 ng/ml	87,10%	12,77	<b>0,0004</b>
	> 5 ng/ml	57,14%		
<b>CA 125</b>	< 24 UI/ml	92,54%	20,13	<b>&lt;0,001</b>
	>24 UI/ml	69,23%		
CA 19.9	< 40 UI/ml	87,60%	2,50	0,11
	> 40 UI/ml	78,43%		
SCC	< 2.5 ng/ml	86,84%	0,45	0,50
	> 2.5 ng/ml	100,00%		

## 2.2.1. Marcadores tumorales

### 2.2.1.1. CEA:

Se observa una supervivencia actuarial del 87.10% con niveles <5 ng/mL de CEA, frente a sólo el 57.14% con niveles superiores ( $p < 0,001$ ) (figura 1).



**Figura 1. Supervivencia actuarial en función del CEA.**

El CEA se halla relacionado, además de con otros marcadores tumorales, como son el CA 125 y el CA 19.9, con el tipo histológico, el grado de diferenciación, la localización tumoral, la embolización vascular, la embolización linfática y el estadio (tabla 21).

Con niveles <5 ng/mL de CEA se observan unas medias de **CA 125** de 36.77 y de **CA 19.9** de 52.86, mientras que con niveles superiores a 5 ng/mL las medias observadas son claramente superiores, de 455.01 y 1.525,14 respectivamente ( $p < 0.001$  en ambas) (tabla 22).

Respecto al **grado** se observa un peor grado de diferenciación cuando el marcador tumoral es positivo (42,9% de tumores grados 2-3) mientras que si el marcador es negativo (<5 ng/mL) tan sólo el 21,4% son tumores grados 2-3. Sin embargo estas diferencias no alcanzan significación estadística ( $p = 0,065$ ).

Respecto a la localización tumoral (**focal o difuso**) se observa que para niveles altos de CEA (>5 ng/mL) la mayoría de tumores presentan un crecimiento difuso (92.9%), mientras que para niveles bajos de CEA el porcentaje de tumores de crecimiento difuso disminuye de manera significativa (53.5%) ( $p = 0.004$ ).

Analizando la relación del CEA con el **estadio** se observa una relación significativa con el mismo ( $p = 0,004$ ). Con niveles <5 ng/mL de CEA las pacientes se encuentran predominantemente (77.5% de los casos) en estadios precoces (I-II), mientras que con niveles >5 ng/mL de CEA se observa un predominio (57.1% de los casos) de estadios avanzados (III-IV) ( $p = 0.004$ ).

También se hallan correlaciones entre el CEA y el resto de variables histológicas que forman parte del estadio, a excepción del lavado peritoneal y de la afectación de cérvix. Sobre esta última se observa también una tendencia a presentar mayor afectación de cérvix con niveles elevados de CEA, pero sin alcanzar significación estadística (tabla 23).

**Tabla 21. Correlaciones entre CEA (dicotomizando en 5 ng/mL) y el resto de variables**

	Significación estadística	
	Chi cuadrado	p
Edad	0,081	0,776
Menopausia	0,218	0,64
Paridad	1,62	0,203
Obesidad	1,553	0,213
Diabetes	0,124	0,725
HTA	0,098	0,755
Sintomatología	0,996	0,802
Tiempo en consultar	0,64	0,424
<b>CA125</b>	18,946	<b>&lt;0,001</b>
<b>CA19.9</b>	10,439	<b>0,001</b>
SCC	1,515	0,218
Hto dicotomizado en 30%	0,367	0,544
Hto dicotomizado en <35%	2,816	0,093
Hb dicotomizada en 10 g/ml	1,445	0,229
Hb dicotomizada en >12 g/ml	2,031	0,154
PLAQUETAS	0,721	0,396
REC	0,796	0,372
REN	0,167	0,683
REGF	0,769	0,38
Catepsina D	0,213	0,644
PS2	0,298	0,585
P53	0,015	0,902
NEU	1,504	0,22
Fase S	0,025	0,875
G2M	0,594	0,441
Ploidia	2,599	0,107
<b>Histología</b>	24,327	<b>0,002</b>
<b>Grado de diferenciación</b>	6,044	<b>0,049</b>
<b>Tipo de crecimiento tumoral</b>	8,207	<b>0,004</b>
<b>Embolización vascular</b>	6,426	<b>0,011</b>
<b>Embolización linfática</b>	6,426	<b>0,011</b>
Patología uterina asociada	3,549	0,737
Endometrio acompañante	1,73	0,785
<b>Estadio</b>	9,653	<b>0,022</b>
<b>Recidiva</b>	9,851	<b>0,002</b>
Lugar de recidiva	6,872	0,333

**Tabla 22. Relaciones entre el valor del CEA y los marcadores tumorales CA 125 y CA 19.9.**

CEA		N	Media	DE	Error típico de la media	Significación estadística
<b>CA125</b>	CEA <5.0 ng/ml	183	36,7725	97,98507	7,24327	<b>&lt;0,001</b>
	CEA >5.0 ng/ml	14	455,0150	861,39751	230,21817	
<b>CA199</b>	CEA <5.0 ng/ml	159	52,8646	112,22856	8,90030	<b>&lt;0,001</b>
	CEA >5.0 ng/ml	13	1.525,1469	2.476,54291	686,86942	

**Tabla 23. Correlaciones entre el CEA dicotomizado en 5 ng/mL con variables histológicas.**

		CEA		significación estadística	
		<5.0 ng/ml	>5.0 ng/ml	x <sup>2</sup>	p
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	113 (60,4%)	4 (28,6%)	5,434	<b>0,02</b>
	>50%	74 (39,6%)	10 (71,4%)		
<b>Afectación de cérvix</b>	NO	134 (71,7%)	8 (57,1%)	1,323	0,25
	SÍ	53 (28,3%)	6 (42,9%)		
<b>Afectación parametrial</b>	NO	175 (94,6%)	10 (71,4%)	10,68	<b>0,001</b>
	SI	10 (5,4%)	4 (28,6%)		
<b>Afectación anexial</b>	NO	167 (90,3%)	8 (61,5%)	9,76	<b>0,002</b>
	SI	18 (9,7%)	5 (38,5%)		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	119 (93,0%)	4 (57,1%)	10,518	<b>0,001</b>
	positivos	9 (7,0%)	3 (42,9%)		

Los fenómenos de **embolización vascular y linfática** son más frecuentes en presencia de niveles altos de CEA. Mientras que con niveles <5 ng/mL de CEA sólo el 8% presentan dichos fenómenos, este porcentaje asciende al 28.6% ante niveles de CEA >5 ng/mL (p=0.011) (tabla 24).

**Tabla 24. Relación entre los niveles de CEA con el tipo de crecimiento tumoral los fenómenos de embolización vascular y linfática.**

		CEA				Significación estadística	
		<5.0 ng/ml		>5.0 ng/ml		x <sup>2</sup>	p
		nº casos	%	nº casos	%		
<b>Tipo de crecimiento tumoral</b>	FOCAL	87	46,5%	1	7,1%	8,207	<b>0,004</b>
	DIFUSO	100	53,5%	13	92,9%		
<b>Embolización vascular</b>	NO	172	92,0%	10	71,4%	6,426	<b>0,011</b>
	SI	15	8,0%	4	28,6%		
<b>Embolización linfática</b>	NO	172	92,0%	10	71,4%	6,426	<b>0,011</b>
	SI	15	8,0%	4	28,6%		

### 2.2.1.2. CA 125:

El nivel de CA 125 se halla relacionado con la **supervivencia**. Con niveles inferiores a 24 UI/mL se observa una supervivencia actuarial del 92.54%, mientras que con niveles superiores la supervivencia desciende al 69.23% ( $p < 0.001$ ) (figura 2).

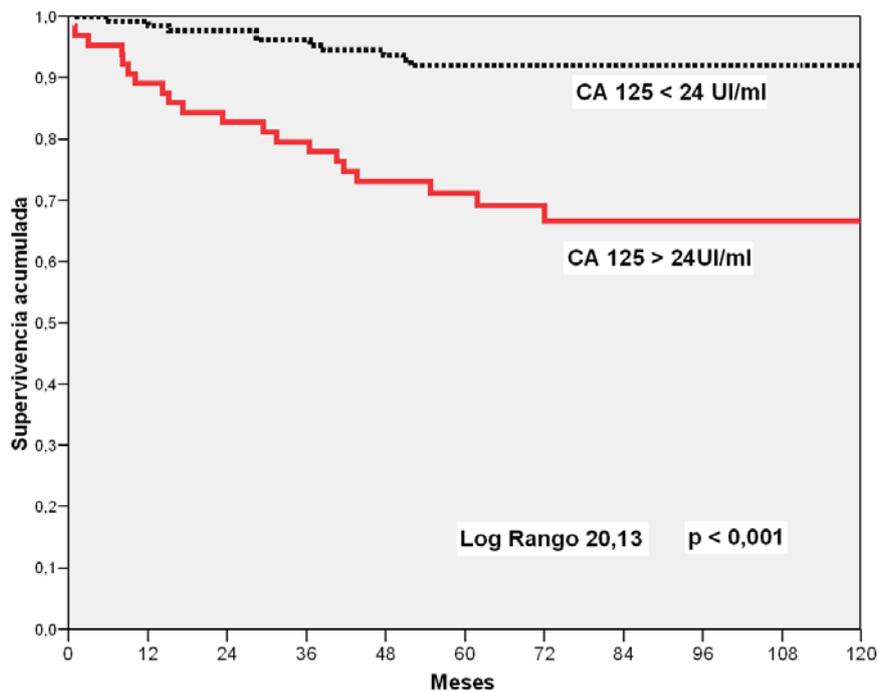


Figura 2. Supervivencia respecto a los valores de CA 125.

Se observan correlaciones significativas entre el CA 125 con el estadio, con el grado de diferenciación, el tipo de crecimiento tumoral focal o difuso, con los fenómenos de embolización linfática y la presencia de embolización vascular (tablas 25-26).

Respecto al **estadio** se observa que, con niveles de CA 125 <24 UI/mL el 83.75% de los casos se encuentran en estadios precoces (I-II) y tan sólo el 16.3% en estadios avanzados (III-IV). En cambio, con niveles de CA 125 >24 UI/mL, el porcentaje de casos en estadios I-II desciende al 58.3%, mientras que

se eleva el de estadios avanzados III-IV hasta un 41.5% ( $p < 0.001$ ). Se observa por tanto una correlación entre niveles altos de CA 125 y estadios avanzados.

**Tabla 25. Correlaciones entre CA 125 y variables histológicas.**

		CA125		Significación estadística	
		< 24.00 UI/ml	> 24.00 UI/ml	Chi cuadrado	p
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	87 <b>64,4%</b>	29 <b>44,6%</b>	7,082	<b>0,008</b>
	>50%	48 <b>35,6%</b>	36 <b>55,4%</b>		
<b>Grado de diferenciación</b>	1	109 <b>80,7%</b>	44 <b>67,7%</b>	4,155	<b>0,042</b>
	2-3	26 <b>19,3%</b>	21 <b>32,3%</b>		
<b>Tipo de crecimiento</b>	Focal	67 <b>49,6%</b>	20 <b>30,8%</b>	6,350	<b>0,012</b>
	Difuso	68 <b>50,4%</b>	45 <b>69,2%</b>		
<b>Embolización vascular</b>	No	129 <b>95,6%</b>	52 <b>80,0%</b>	12,349	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	6 <b>4,4%</b>	13 <b>20,0%</b>		
<b>Embolización linfática</b>	No	129 <b>95,6%</b>	52 <b>80,0%</b>	12,349	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	6 <b>4,4%</b>	13 <b>20,0%</b>		

La presencia de niveles elevados de CA 125 ( $>24$  UI/mL) se correlacionó con la profundidad de **invasión miometrial**. Se produjo una infiltración mayor del 50% en el 35,6% en caso de niveles de CA 125  $<24$  UI/mL, mientras que el porcentaje subió al 55,4% cuando los niveles del marcador eran superiores a dicha cifra ( $p < 0,01$ ).

En cuanto al **grado** de diferenciación, niveles bajos de CA 125 ( $<24$  UI/mL), se observa un alto porcentaje de tumores bien diferenciados (grado 1), en el 80,7% de los casos, mientras que con niveles altos de CA 125 ( $>24$  UI/mL) el porcentaje de tumores grado 1 desciende a un 67,7%, mientras que el de tumores menos diferenciados, grados 2 y 3, aumenta desde un 19,3% hasta un 32,3% ( $p = 0.042$ ). Sin embargo no se aprecian diferencias significativas al comparar las medias obtenidas de CA 125 entre ambos grupos.

Con niveles de CA 125  $<24$  UI/mL aproximadamente la mitad de los casos presentan **crecimiento tumoral** de tipo **difuso** (50,4%) mientras que con niveles superiores el porcentaje asciende a 69,2% ( $p = 0,012$ ).

**Tabla 26. Correlaciones entre CA 125 (dicotomizando en 24 UI/ml) y el resto de variables**

		Significación estadística	
		Chi cuadrado	p
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	Edad	2,10	0,097
	Menopausia	0,00	0,98
	Paridad	0,856	0,355
	Obesidad	0,93	0,334
	Diabetes	0,001	0,973
	HTA	2,13	0,144
	<b>Sintomatología</b>	8,64	<b>0,034</b>
	Tiempo en consultar	0,06	0,80
<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>	<b>CEA</b>	18,94	<b>&lt;0,001</b>
	<b>CA19.9</b>	13,71	<b>&lt;0,001</b>
	SCC	3,50	0,061
	Hto dicotomizado en 30%	3,23	0,72
	<b>Hto dicotomizado en &lt;35%</b>	7,08	<b>0,008</b>
	Hb dicotomizada en 10 g/ml	2,73	0,098
	<b>Hb dicotomizada en &gt;12 g/ml</b>	7,78	<b>0,005</b>
	Plaquetas	2,17	0,14
<b>VARIABLES MOLECULARES</b>	<b>REC</b>	8,36	<b>0,004</b>
	REN	1,35	0,24
	REGF	0,29	0,58
	Catepsina D	0,43	0,51
	P53	1,34	0,24
	NEU	0,20	0,65
	Fase S	0,04	0,84
	G2M	0,11	0,73
	Ploidia	1,14	0,28
	<b>VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS</b>	<b>Histología</b>	13,99
<b>Grado de diferenciación</b>		4,15	<b>0,042</b>
<b>Tipo de crecimiento tumoral</b>		6,35	<b>0,012</b>
<b>Infiltración miometrial</b>		7,08	<b>0,008</b>
<b>Afectación cervical</b>		11,96	<b>0,001</b>
<b>Afectación parametrial</b>		10,89	<b>0,001</b>
<b>Afectación anexial</b>		13,74	<b>0,001</b>
Afectación ganglionar		3,66	0,056
<b>Lavado peritoneal</b>		4,13	<b>0,042</b>
<b>Embolización vascular</b>		12,35	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Embolización linfática</b>		12,34	<b>&lt; 0,001</b>
Patología uterina asociada		6,69	0,35
Endometrio acompañante		5,69	0,22
<b>Estadio</b>		15,11	<b>&lt; 0,001</b>

La presencia de **embolización vascular y linfática** también se correlaciona estadísticamente con los niveles de CA 125 ( $p < 0.001$ ). Con niveles bajos de CA 125 ( $< 24$  UI/mL), es menos frecuente la presencia de embolización vascular (4.4%), que con niveles altos (20%). Los mismos porcentajes se obtienen respecto a la embolización linfática.

## 2.2.2. Parámetros hematológicos

### 2.2.2.1. Hematocrito:

Las pacientes con anemia presentaron una supervivencia menor con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.012$ ) (figura 3). La supervivencia media observada en las pacientes con hematocrito  $< 35\%$  fue del 71.79%, mientras que aumentó al 86.67% con valores de hematocrito  $> 35\%$ .

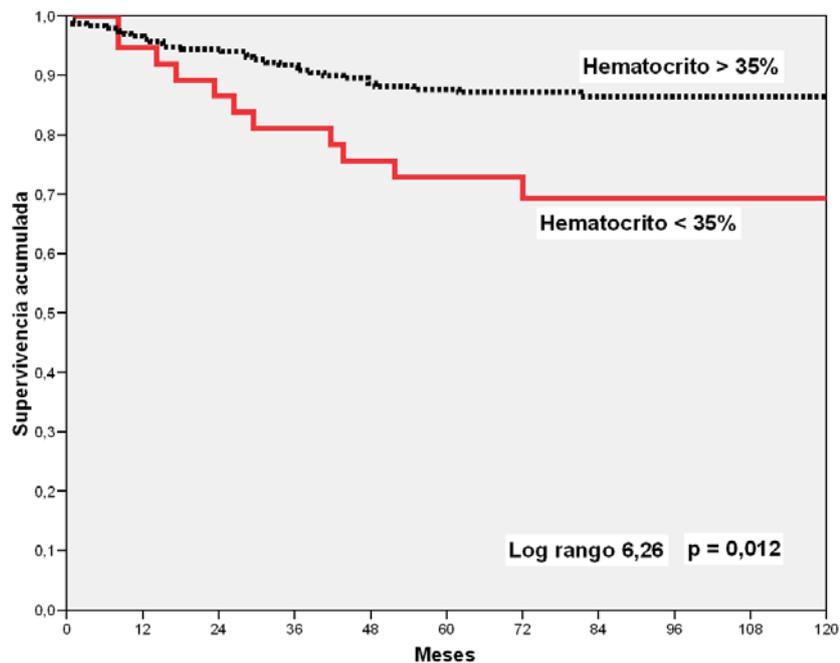


Figura 3. Supervivencia actuarial en función del hematocrito.

El hematocrito se correlaciona significativamente con la **edad** (tabla 27). Con hematocrito  $< 35\%$  el 74.4% son menores de 65 años y el 25.6% mayores.

En cambio con hematocrito >35% el 49.8% son menores de 65 años y el 50.2 mayores de 65 años (p=0.004). Del mismo modo, al dicotomizar la edad en 45 años se observa también mayor porcentaje de pacientes con anemia entre las más jóvenes: 15.4% en <45 años y 3.8% en >45 (p=0.003).

**Tabla 27. Correlaciones entre el valor del hematocrito y otras variables**

		Hematocrito				Significación estadística	
		< 35 %		> 35 %		Chi cuadrado	p
<b>EDAD</b>	<65 AÑOS	29	<b>74,4%</b>	118	<b>49,8%</b>	8,121	<b>0,004</b>
	> 65 AÑOS	10	<b>25,6%</b>	119	<b>50,2%</b>		
<b>EDAD</b>	<45 AÑOS	6	<b>15,4%</b>	9	<b>3,8%</b>	8,749	<b>0,003</b>
	>45 AÑOS	33	<b>84,6%</b>	228	<b>96,2%</b>		
<b>Estadio</b>	I-II	27	69,2%	189	79,7%	2,177	0,140
	III-IV	12	30,8%	48	20,3%		
<b>Grado de diferenciación</b>	grado 1	27	69,2%	190	80,2%	2,384	0,123
	grados 2-3	12	30,8%	47	19,8%		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	17	43,6%	136	57,4%	2,579	0,108
	>50%	22	56,4%	101	42,6%		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	26	89,7%	143	91,7%	0,125	0,723
	positivos	3	10,3%	13	8,3%		

Se observa una correlación significativa (p=0,008) entre el hematocrito y el marcador tumoral **CA 125**. En pacientes con anemia (hematocrito<35%) se observa un porcentaje significativamente mayor de niveles >24 UI/ml de CA 125, que entre las que no tienen anemia (55,6% entre las anémicas y 29,6% entre las no anémicas) (tabla 28).

**Tabla 28. Correlación entre Hematocrito y CA 125.**

		CA125		Total	Chi cuadrado	p
		<24.00 ui/ml	>24.00 UI/ml			
<b>Hematocrito</b>	< 35 %	12 (44,4%)	15 (55,6%)	27 (100,0%)	7,08	<b>0,008</b>
	> 35 %	119 (70,4%)	50 (29,6%)	169 (100,0%)		

No se observan diferencias del hematocrito en función del estadio. Tampoco existe relación con el tipo histológico.

Respecto al grado de diferenciación, se observa un porcentaje algo menor de tumores bien diferenciados (grado I) entre las pacientes anémicas que entre las no anémicas, 69.2% y 79.7% respectivamente, pero sin alcanzar significación estadística ( $p=0.123$ ).

No se observan tampoco diferencias significativas del hematocrito respecto a la profundidad de invasión miometrial, ni respecto a la afectación ganglionar linfática.

### 2.2.2.2. Hemoglobina:

Del mismo modo, con valores de Hb  $>12$  g/dL, la supervivencia fue significativamente superior que con Hb  $<12$  g/dL, (87.04% y 75.86% respectivamente) con un nivel de significación  $p=0.031$  (figura 4).

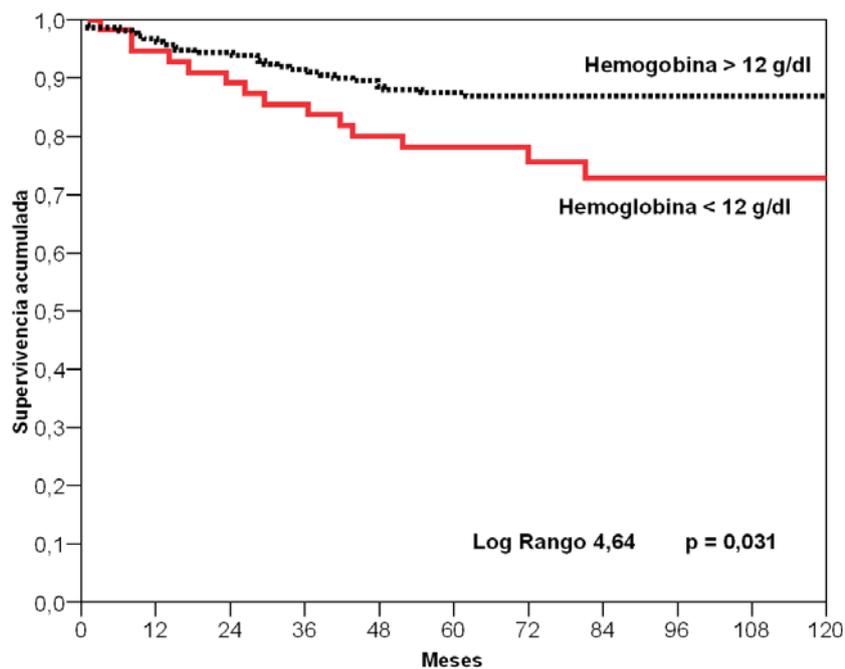


Figura 4. Supervivencia actuarial según las cifras de hemoglobina.

La hemoglobina se correlaciona significativamente con la edad, de manera que con niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dL, el 65,5% tenía menos de 65 años, mientras que con niveles superiores de hemoglobina el porcentaje de pacientes menores de 65 años descendía a un 50% de las mismas ( $p=0,035$ ) (tabla 29).

**Tabla 29. Relación entre la edad y la hemoglobina.**

	Hb				Total		Significación estadística	
	< 12 g / dl		> 12 g / dl				Chi cuad.	p
Edad <65 años	38	65,5%	109	50,0%	147	53,3%	4,431	<b>0,035</b>
>65 años	20	34,5%	109	50,0%	129	46,7%		
Total	58	100,0%	218	100,0%	276	100,0%		

No se apreciaron diferencias significativas en relación con el resto de variables.

## 2.3. VARIABLES MOLECULARES

Los receptores estrogénicos tanto citosólicos (**REC**) como nucleares (**REN**) se relacionaron de manera significativa con la supervivencia. No así el receptor del factor de crecimiento epidérmico (REGF) (tabla 30).

Entre el resto de factores moleculares, se relacionaron de manera significativa con la supervivencia, la **catepsina D** y **G2M**. No se observan relaciones significativas con la supervivencia en el resto de variables moleculares como el ps2, el oncogen NEU, la proteína p53, G0G1, fase S, índice proliferativo, ploidía, ni el índice de DNA.

### 2.3.1. Receptores hormonales

#### 2.3.1.1. REC:

Cuanto menor es la concentración de receptores estrogénicos citosólicos (REC), menor es la supervivencia observada. Con valores <30 fmol/mg la supervivencia es del 78,79%, frente al 90% observado con niveles >30 fmol/mg ( $p = 0,0088$ ) (figura 5).

**Tabla 30. Relación de los factores moleculares con la supervivencia.**

		Supervivencia	Log rango	P
<b>REC</b>	< 30 fmol/mg pt.	78,79%	7,12	<b>0,0076</b>
	> 30 fmol/mg pt.	90,00%		
<b>REN</b>	<30 fmol/mgDNA	76,00%	3,85	<b>0,048</b>
	>30 fmol/mgDNA	88,41%		
REGF	< 5 pmol/mg pt.	84,04%	0,01	0,939
	> 5 pmol/mg pt.	84,21%		
PS2	< 20 pmol/mg pt.	79,69%	1,19	0,274
	> 20 pmol/mg pt.	100,00%		
Catepsina <b>D</b>	< 30 pmol/mg pt.	73,33%	3,90	<b>0,0484</b>
	> 30 pmol/mg pt.	95,45%		
HER-2/neu	Negativo	77,78%	1,06	0,302
	Positivo	88,24%		
P53	Negativo	77,14%	2,24	0,134
	Positivo	88,24%		
Fase S	< 20,64%	85,19%	1,80	0,180
	> 20,64%	95,83%		
G0G1	< 61,84%	83,33%	0,15	0,698
	> 61,84%	86,99%		
<b>G2M</b>	< 12,20%	88,97%	5,55	<b>0,018</b>
	> 12,20%	72,73%		
Ploidía	Euploide	87,27%	0,07	0,785
	Aneuploide	86,27%		
Índice de DNA	< 1	100,00%	6,40	0,093
	= 1	87,39%		
	> 1	85,71%		
Índice proliferativo	< 14%	81,80%	1,982	0,159
	> 14%	90,20%		

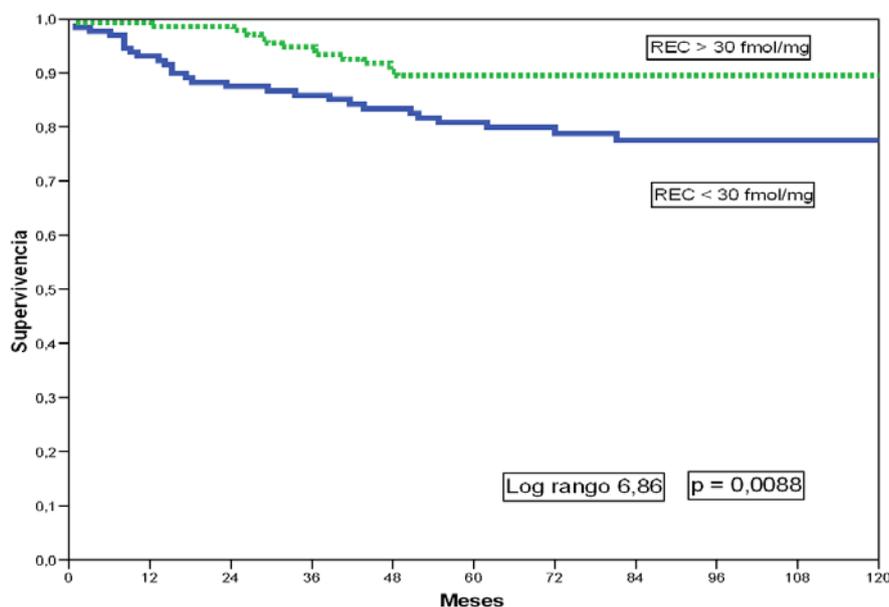


Figura 5. Supervivencia y concentración de receptores citosólicos de estrógenos (REC).

El nivel de REC se encuentra directamente relacionado con el **grado de diferenciación** del tumor (tabla 31). Niveles bajos de REC (<30 fmol/mg) se asocian en un 24,6% de los casos a tumores poco o moderadamente diferenciados. En cambio solo el 9,9% de los casos que presentan niveles de REC superiores a 30 fmol/mg presentan grados de diferenciación 2 o 3 ( $p < 0,001$ ).

Se encuentra también una correlación con la **afectación ganglionar**, de forma que entre las pacientes que presentan niveles bajos de REC (<30 fmol/mg) el porcentaje de afectación ganglionar es superior a las que presentan niveles de REC altos (14,0% frente a 5,2%;  $p = 0,041$ ).

No se han observado diferencias significativas en el **estadio**, en función del nivel de REC dicotomizado en 30 fmol/mg, ni tampoco al dicotomizar en otros valores como 10, 50 y 100 fmol/mg.

Respecto al grado de **invasión miometrial**, no se observan diferencias en función del nivel de REC al dicotomizar en 30, 50 o 100 fmol/mg. Sin embargo al dicotomizar en 10 fmol/mg sí se obtienen diferencias estadísticamente significativas. Con niveles de REC >10 fmol/mg el porcentaje

de tumores que superan la mitad del espesor miometrial supone un 41,8% de los casos, mientras que si los niveles de REC son inferiores a 10 fmol/mg el porcentaje de tumores que superan la mitad del espesor miometrial asciende al 58,2% ( $p=0,01$ ).

**Tabla 31. Relación entre el nivel de REC y otras variables.**

		REC				Significación estadística	
		<30		>30		Chi cuadrado	p
<b>Grado de diferenciación</b>	1	87	<b>65,4%</b>	127	<b>90,1%</b>	24,330	<b>&lt;0,001</b>
	2-3	46	<b>34,6%</b>	14	<b>9,9%</b>		
Infiltración miometrial	<50%	67	50,4%	81	57,4%	1,378	0,241
	>50%	66	49,6%	60	42,6%		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	74	<b>86,0%</b>	92	<b>94,8%</b>	4,188	<b>0,041</b>
	positivos	12	<b>14,0%</b>	5	<b>5,2%</b>		
Estadio	I-II	97	72,9%	116	82,3%	3,448	0,063
	III-IV	36	27,1%	25	17,7%		

### 2.3.1.2. REN:

Del mismo modo se aprecia como con niveles <30 fmol/mg de REN la supervivencia actuarial es menor que con valores superiores a dicha cifra, 76,00% vs. 88,41% respectivamente ( $p=0,04$ ) (figura 6).

También se observa una correlación significativa con el **grado de diferenciación**, de forma que con niveles altos de receptores REN (>30 fmol/mg) un 91,3 de los casos son tumores bien diferenciados, mientras que con niveles bajos de REN (<30 fmol/mg) sólo el 58,8% de los casos son tumores bien diferenciados ( $p<0,001$ ) (tabla 32).

El grado de **invasión miometrial** se halla correlacionado con el nivel de REN. Con niveles bajos de REN (<30 fmol/mg) es más frecuente que aparezca una invasión miometrial superior a la mitad su espesor, lo cual se produce en el 62,8% de los casos. Por el contrario con niveles altos de REN (>30 fmol/mg) tan solo un 34,8% de los casos invade más de la mitad del espesor miometrial ( $p=0,002$ ).

Los niveles de REN no se correlacionan con el **estadio** ni con la **afectación ganglionar**.

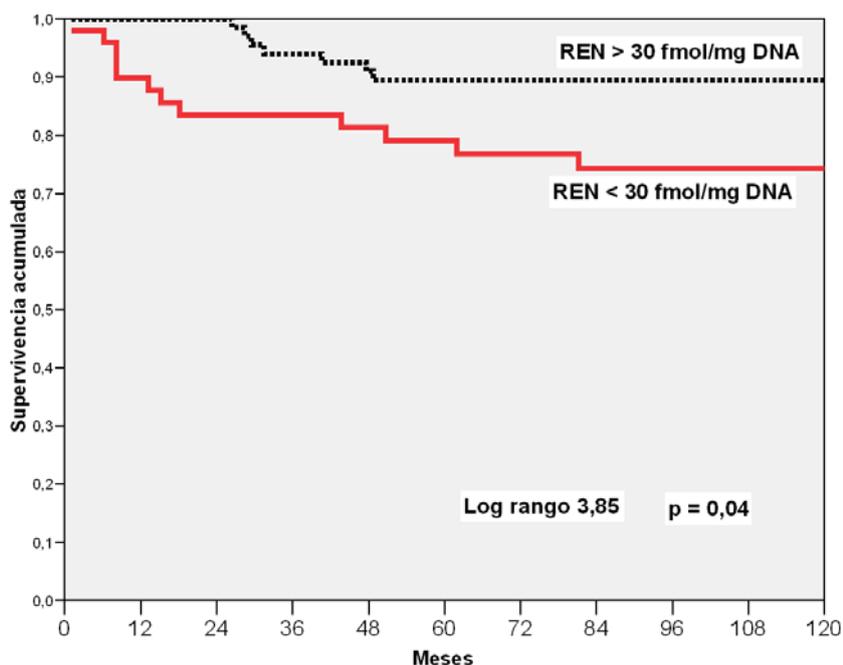


Figura 6. Supervivencia y concentraciones de REN.

Tabla 32. Relaciones entre la concentración de REN y parámetros histopatológicos.

		REN				Significación estadística	
		< 30 fmol/mg DNA		> 30 fmol/mg DNA		Chi-cuadrado	p
<b>Grado de diferenciación</b>	G 1	30	<b>58,8%</b>	63	<b>91,3%</b>	17,742	<b>&lt;0,001</b>
	G2- 3	21	<b>41,2%</b>	6	<b>8,7%</b>		
Total		51	100,0%	69	100,0%		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	19	<b>37,3%</b>	45	<b>65,2%</b>	9,213	<b>0,002</b>
	>50%	32	<b>62,7%</b>	24	<b>34,8%</b>		
Total		51	100,0%	69	100,0%		
<b>Estadio</b>	I-II	36	70,6%	54	78,3%	0,921	0,337
	III-IV	15	29,4%	15	21,7%		
Total		51	100,0%	69	100,0%		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	23	88,5%	48	94,1%	0,767	0,381
	positivos	3	11,5%	3	5,9%		
Total		26	100,0%	51	100,0%		

### 2.3.2. Catepsina D:

Se observa una mayor supervivencia con niveles altos de catepsina D (>30 pmol/mg) que con niveles bajos, obteniendo porcentajes del 95,45% y 73,33% respectivamente ( $p=0,04$ ) (figura 7).

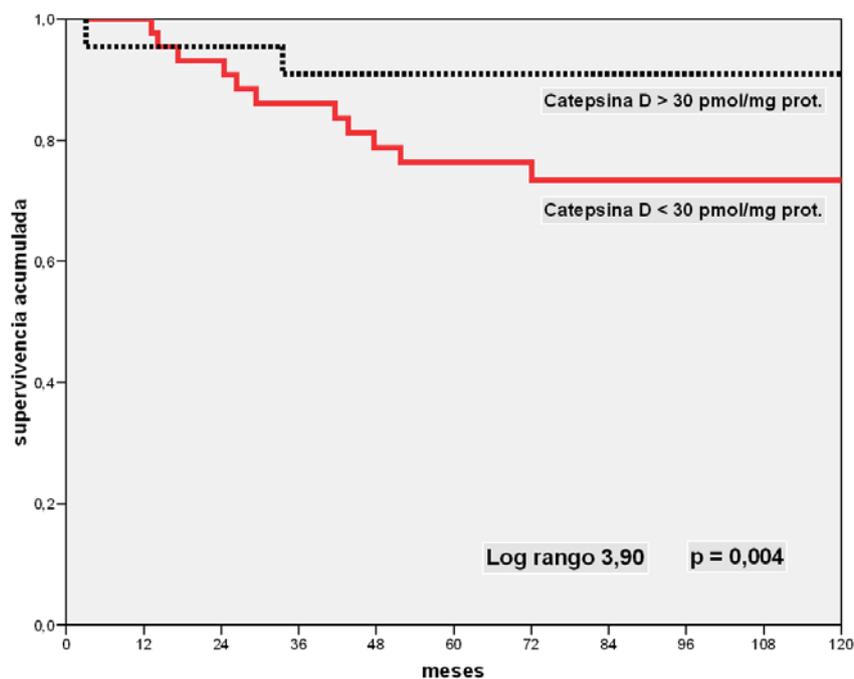


Figura 7. Supervivencia actuarial en función de las cifras de Catepsina D.

La catepsina D sólo se halla correlacionada con la PS2 y con el subtipo histológico.

Con niveles de catepsina D <30 pmol/mg el 100% de los casos presentaban también niveles de **PS2** <20 ng/mg, mientras que con niveles de catepsina D >30 pmol/mg el 90.9% de los casos presentaba niveles de PS2 <20 ng/mg ( $p=0.047$ ).

Respecto a la relación con el **tipo histológico**, se observa una tendencia a presentar subtipos histológicos más agresivos entre los casos que presentan una catepsina D elevada. ( $p=0.034$ ) (tabla 33).

**Tabla 33. Relación entre la catepsina D y el tipo histológico.**

	TIPO HISTOLÓGICO				Significación estadística	
	Endometrioides	Adeno-escamoso	Papilar seroso	Mixto: adenoc. + c. Claras	Chi cuadr.	p
Catepsina D < 30 pmol/mg	40 (90,9%)	3 (6,8%)	0 (0%)	1 (2,3%)	8,676	0,034
> 30 pmol/mg	19 (79,2%)	0 (0%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)		

No se observan correlaciones estadísticamente significativas entre catepsina D con el estadio ni con el grado de diferenciación.

### 2.3.3. PS 2:

Aunque se puede observar una mayor supervivencia con valores superiores a 20 pmol/mg de pS2 (100%) respecto a valores inferiores (79,69%), no alcanza significación estadística debido al escaso número de casos que presentan valores superiores a 20 pmol/mg (tan sólo 5 casos) (tabla 34).

**Tabla 34. Relación de la pS2 con la supervivencia.**

	Casos	Fallecidas	Supervivientes		Significación estadística	
					Chi-cuadrado	p
PS2 < 20 ng/mg pt	64	13	51	79,7%	1,194	0,275
PS2 > 20 ng/mg pt	5	0	5	100,0%		
total	69	13	56	81,2%		

Como se ha dicho anteriormente, la pS2 se correlaciona con la catepsina D, de manera que con niveles de pS2 <20 ng/mg pt el 67,7% de los casos han presentado también niveles de catepsina D <30 pmol/mg pt, mientras que con niveles de ps2 >20 ng/mg pt el 100% ha presentado también niveles de catepsina D >30 pmol/mg pt.

### 2.3.4. P53:

Las diferencias observadas en la supervivencia, en función de la sobreexpresión del p53, no alcanzaron significación estadística ( $p=0,134$ ). En el grupo de casos que presentaba sobreexpresión del p53, la supervivencia observada fue de 88,24%, mientras que en el grupo que no presentaba sobreexpresión la supervivencia fue del 77,14%.

El p53 se correlaciona sólo con el grado de diferenciación y con los REC (tabla 35). Respecto al grado de diferenciación, se observa que, cuando existe sobreexpresión del p53, predomina el grado 1 de diferenciación, con un 88,5% de los casos (tabla 35). Sin embargo en caso de no haber sobreexpresión del p53, el reparto es más equitativo entre tumores bien diferenciados, con un 60% y tumores moderadamente o poco diferenciados, con un 40% de los casos ( $p=0,002$ ).

**Tabla 35. Relación entre la proteína p53 y el grado de diferenciación.**

		Grado		Total	Significación estadística	
		1	2-3		Chi-cuad.	p
ESTADO P53	P53 = 0	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35 (100,0%)	9,572	<b>0,002</b>
	P53 > 1	46 (88,5%)	6 (11,5%)	52 (100,0%)		

Del mismo modo que se observa una correlación entre sobreexpresión de p53 y mayor grado de diferenciación, se observa también una correlación con niveles altos de receptores estrogénicos citosólicos (tabla 36).

**Tabla 36. Relación entre p53 y REC.**

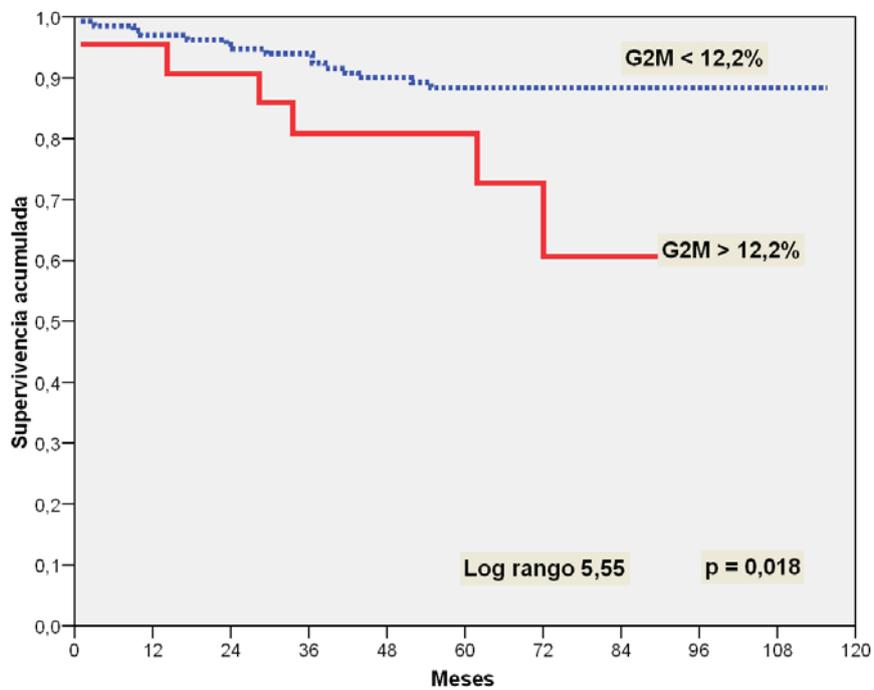
		REC		Total	significación estadística	
		REC < 30 fmol/mg	REC > 30 fmol/mg		x2	p
P53	P53 = 0	24 (68,6%)	11 (31,4%)	35 (100,0%)	5,79	<b>0,016</b>
	P53 > 1	22 (42,3%)	30 (57,7%)	52 (100,0%)		

### 2.3.5. G2M:

La supervivencia observada con valores de G2M superiores al punto de corte, establecido en 12.20 (media más un DE), es inferior a la observada con

valores de G2M inferiores al mismo, 72,7% frente a 89,0% respectivamente ( $p=0,018$ ) (figura 8).

Se observa una correlación entre el G2M y el **grado de diferenciación** (tabla 37). Niveles bajos de G2M ( $<12,20$ ) se asocian a tumores bien diferenciados en el 83,2% de los casos. En cambio, con niveles  $>12,20$  de G2M, tan solo el 54,5% son tumores bien diferenciados ( $p=0,002$ ).



**Figura 8. Supervivencia actuarial en función de las cifras de G2M.**

Aunque se observa un mayor porcentaje de estadios avanzados y afectación ganglionar con niveles de G2M  $>12,20$ , no alcanza significación estadística.

**Tabla 37. Relación entre G2M y variables histopatológicas.**

	G2M				Significación estadística	
	<12.20%		>12.20%		Chi-cuadrado	p
Grado de G1 diferenciación G2	114	83,2%	12	54,5%	9,471	0,002
	23	16,8%	10	45,5%		
Estadio I-II III-IV	114	83,2%	15	68,2%	2,797	0,094
	23	16,8%	7	31,8%		
Afectación ganglionar negativos positivos	86	92,5%	11	78,6%	2,776	0,096
	7	7,5%	3	21,4%		

## 2.4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

La supervivencia se encuentra relacionada, en análisis univariante, con el tipo histológico, con el grado de diferenciación, con los fenómenos de embolización linfática y vascular, con el tipo de crecimiento tumoral (focal o difuso), y con todos los parámetros que utilizados para el estadiaje (infiltración miometrial, afectación de cérvix, afectación de parametrios, afectación de ovarios-trompas, afectación ganglionar linfática y citología del lavado peritoneal). No se encuentra relacionada, la supervivencia, con la patología uterina concomitante ni con el tipo de endometrio acompañante (tablas 38-39).

### 2.4.1. Tipo histológico:

El estudio de los subtipos histológicos muestra diferencias significativas en cuanto a la supervivencia (0,0397) (tabla 40). Del adenocarcinoma papilar, con 18 casos, sobreviven el 94,44% de los mismos (17 casos), lo cual representa una supervivencia mayor que la del adenocarcinoma endometrioide, con un 86,90%. Sólo dos casos son informados como papilar seroso, de los cuales sobrevive uno. De los dos casos de carcinoma de células claras sobreviven ambos. Respecto al subtipo adenoescamoso, con 16 casos diagnosticados, sobreviven 10 (62,50%). Por último, de los 3 casos de carcinoma indiferenciado, sobreviven 2 (66.66%). Si analizamos sólo los tipos histológicos endometrioide, adenoescamoso y papilar, y dejando aparte el resto por su escaso número, los datos estadísticos son de Log rango=8,59 y p=0,014.

**Tabla 38. Variables histopatológicas: relación con la supervivencia (I).**

		<b>Supervivencia</b>	<b>Log rango</b>	<b>p</b>
<b>Tipo histológico</b>	Endometrioide	86,90%	32,69	<b>0,0001</b>
	Adenoescamoso	62,50%		
	Papilar	94,44%		
	Papilar seroso	50%		
	Células Claras	100%		
	Indiferenciado	66,66%		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	89,45%	29,97	<b>&lt; 0,0001</b>
	G2	76,67%		
	G3	59,38%		
<b>Crecimiento tumoral</b>	Focal	90,08%	6,12	<b>0,0134</b>
	Difuso	80,50%		
<b>Invasión miometrial</b>	No	97,06%	18,36	<b>0,0004</b>
	½ interna	87,39%		
	½ externa	80,70%		
	Serosa	54,55%		
<b>Afectación cérvix</b>	No	89,32%	21,35	<b>&lt;0,001</b>
	Superficial	74,36%		
	Estroma	68,57%		
<b>Afectación parametrio</b>	No	87,45%	54,67	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	46,67%		
<b>Afectación anexial</b>	No	88,05%	24,36	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	57,69%		
<b>Afectación ganglionar</b>	Negativos	89,53%	30,55	<b>&lt;0,001</b>
	Positivos	52,94%		
<b>Lavado peritoneal</b>	Negativo	87,55%	10,21	<b>0,0014</b>
	Positivo	65,38%		

**Tabla 39. Variables histopatológicas: relación con la supervivencia (II).**

<b>Embolización vascular</b>	No	87,16%	33,04	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	56,52%		
<b>Embolización linfática</b>	No	88,93%	78,73	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	44,44%		
<b>Patología uterina asociada</b>	No	82,64%	4,63	0,591
	Miomas	88,52%		
	Pólipo endometrial	85,71%		
	Cervicitis	92,59%		
<b>Endometrio acompañante</b>	Normal	100%	3,16	0,531
	Atrófico	86,94%		
	Hiperplasia simple	92,86%		
	Hiperplasia adenomatosa	100%		
<b>Estadaje</b>	I	92,78%	64,45	<b>&lt;0,001</b>
	II	89,74%		
	III	58,62%		
	IV	33,33%		

**Tabla 40. Relación entre el tipo histológico y la supervivencia.**

	<b>Número de casos</b>	<b>Supervivencia</b>	<b>Log rango</b>	<b>p</b>
<b>Endometriode</b>	230	86,90%	11,66	<b>0,0397</b>
<b>Adenoescamoso</b>	16	62,50%		
<b>Papilar</b>	18	94,44%		
<b>Papilar seroso</b>	2	50,00%		
<b>Células claras</b>	2	100%		
<b>Indiferenciado</b>	3	66,66%		

#### 2.4.2. Grado de diferenciación:

El grado de diferenciación se relaciona con la supervivencia ( $p < 0,001$ ). La supervivencia actuarial observada ha sido del 89.45%, 76.67% y 59.38%, según se trate tumores bien diferenciados, moderadamente o poco diferenciados ( $p < 0.0001$ ) (figura 9).

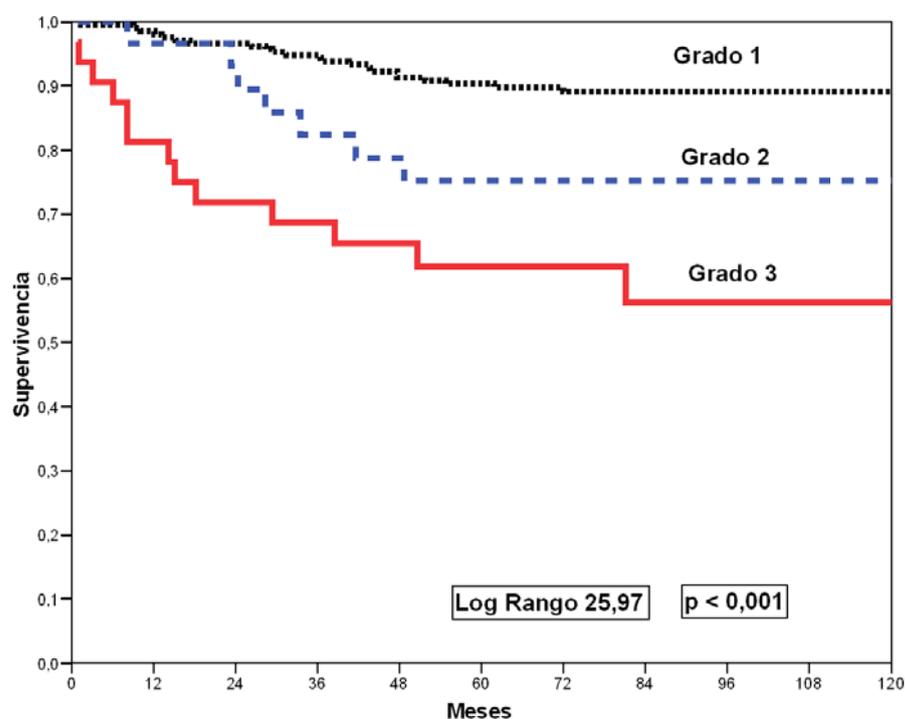


Figura 9. Supervivencia actuarial y grado de diferenciación

El grado de diferenciación se correlaciona con la **edad**, el **CA 125**, el **REC**, el **REN**, el **p53**, la **histología**, el **tipo de crecimiento tumoral**, el grado de **invasión miometrial**, la afectación de **cérvix**, la afectación **parametrial**, la **citología peritoneal**, la **embolización vascular y linfática** y con el **estadio** (tabla 41).

El grado de diferenciación se relaciona estadísticamente con la **edad**. En los tumores grado 1, la media de edad fue de 62,29 años (DE 10,6), mientras que en los tumores grados 2-3, la media de edad fue superior, alcanzando los 65,58 años (DE 8,4) ( $p=0,025$ ) (tabla 42).

Se observa una relación significativa con el marcador tumoral **CEA**, de manera que, en las pacientes con grado 2 existe un mayor porcentaje de casos con niveles superiores al punto de corte del CEA (5 ng/mL) que en los otros dos grados (20% en grado 2, frente a 5.2% en grado 1 y 7.7% en grado 3, con  $p=0.049$ ). Sin embargo al agrupar los grados 2 y 3 frente al grado 1 no se observan diferencias significativas, al dicotomizar los valores de CEA entre mayor o menor de 5 ng/mL ( $p=0.065$ ). De igual forma, si se comparan las medias obtenidas de CEA entre los casos con grado 1 de diferenciación y los casos con grado 2-3, tampoco se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

Existe también una asociación entre el grado de diferenciación y el marcador tumoral **CA 125**. En los casos más diferenciados (grado 1) se observan, con mayor frecuencia, niveles bajos de CA 125 ( $<24\text{UI/mL}$ ) mientras que en los tumores menos diferenciados (grados 2-3) se observan con menor frecuencia dichos niveles bajos de CA 125 (76,2% y 55,3% respectivamente;  $p=0,042$ ). No hubo, sin embargo, diferencias entre las medias observadas de CA 125 en los diferentes grados.

**Tabla 41. Grado de diferenciación. Correlaciones con el resto de variables.**

	significación estadística	
	x2	p
Edad	0,891	0,640
Menopausia	3,516	0,172
Paridad	1,196	0,550
Obesidad	1,709	0,426
Diabetes	3,535	0,171
Hipertensión arterial	0,202	0,904
Sintomatología	8,300	0,217
<b>CEA</b>	6,044	<b>0,049</b>
CA 125	4,305	0,116
CA 19.9	0,979	0,613
SCC dicotomizando en 2.5 ng/mL	2,059	0,357
<b>SCC dicotomizando en 1.5 ng/mL</b>	6,517	<b>0,038</b>
<b>Hto dicotomizado en 30 %</b>	6,967	<b>0,031</b>
Hto dicotomizando en 35 %	2,390	0,303
Hb dicotomizando en 10 g / dl	2,569	0,277
Hb dicotomizando en 12 g / dl	3,105	0,212
Plaquetas	0,364	0,834
<b>REC dicotomizando en 30 fmol/mg pt.</b>	29,679	<b>&lt;0,001</b>
<b>REN dicotomizando 30 fmol/mg DNA</b>	21,084	<b>&lt;0,001</b>
REGF	3,500	0,174
Catepsina D	0,286	0,867
PS2	0,842	0,656
<b>P53</b>	9,984	<b>0,007</b>
Neu	1,592	0,451
HER-2/neu	0,954	0,621
G0G1	1,307	0,520
Fase S	1,065	0,587
G2M	9,683	<b>0,008</b>
Ploidía	7,051	<b>0,029</b>
<b>Tipo histológico</b>	39,756	<b>0,001</b>
<b>Tipo de crecimiento (local o difuso)</b>	<b>6,955</b>	<b>0,031</b>
<b>Infiltración miometrio</b>	17,925	<b>0,006</b>
<b>Afectación cérvix</b>	17,839	<b>0,001</b>
<b>Afectación parametrial</b>	21,416	<b>&lt;0,001</b>
Afectación ovarios - trompas	3,117	0,211
Ganglios extirpados	7,561	0,109
<b>Citología de lavado peritoneal</b>	9,018	<b>0,011</b>
<b>Embolización vascular</b>	13,692	<b>0,001</b>
<b>Embolización linfática</b>	21,269	<b>&lt;0,001</b>
Patología uterina asociada	12,107	0,437
Endometrio acompañan-te	3,859	0,870
<b>Estadaje</b>	23,875	<b>0,001</b>
<b>Recidiva</b>	11,538	<b>0,003</b>
Lugar recidiva	13,696	0,321

**Tabla 42. Grado de diferenciación: correlaciones con edad y marcadores tumorales.**

		Grado de diferenciación		Significación estadística			
		1	2-3	Chi-cuadrado	p		
<b>Edad</b>	<65 años	124	56,4%	25	40,3%	4,994	<b>0,025</b>
	>65 años	96	43,6%	37	59,7%		
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	147	94,8%	40	87,0%	3,401	0,065
	>5.0 ng/ml	8	5,2%	6	13,0%		
<b>CA 125</b>	<24.00 UI/ml	109	71,2%	26	55,3%	4,155	<b>0,042</b>
	>24.00 UI/ml	44	28,8%	21	44,7%		

Respecto a los receptores estrogénicos citosólicos (**REC**) también se correlacionan con el grado de diferenciación (tabla). En los tumores bien diferenciados se observa un nivel de receptores hormonales citosólicos mayor que en los menos diferenciados, de manera que en los casos de tumores grado 1 el 59.3% presentan niveles de REC>30 fmol/mg y en cambio, en los tumores menos diferenciados, grados 2-3, sólo se observaron niveles de REC >30 fmol/mg en el 23.3% de los casos ( $p<0.001$ ) (tabla 43).

**Tabla 43. Correlación entre el grado de diferenciación y el REC.**

		REC		Significación estadística	
		<30 fmol/mg pt.	>30 fmol/mg pt.	$\chi^2$	p
<b>GRADO</b>	<b>G1</b>	87 (40,7%)	127 (59,3%)	24,330	<b>&lt;0,001</b>
	<b>G2-3</b>	46 (76,7%)	14 (23,3%)		

Al comparar las medias de REC entre los tumores bien diferenciados y el resto de grados, se observan diferencias significativas ( $p=0,02$ ), de manera que en los tumores bien diferenciados se obtienen valores superiores a los menos diferenciados. Para los tumores grado 1 la media de REC ha sido de 68,72 fmol/mg de proteína, mientras que en los grados 2-3 fue de 30,56 fmol/mg de proteína (tabla 44).

**Tabla 44. Comparación de medias de REC en función del grado de diferenciación.**

		N	Media	DE	Significación estadística
<b>REC</b>	Grado 1	214	<b>68,72</b> fmol/mg prot.	89,22	<b>0,02</b>
	Grados 2-3	60	<b>30,56</b> fmol/mg prot.	59,91	

Del mismo modo, el grado de diferenciación se correlaciona con los niveles de receptores nucleares de estrógenos (**REN**). En los tumores más diferenciados (grado 1) el 67.7% presenta niveles altos de REN (>30 fmol /mg), mientras que en los tumores menos diferenciados (grados 2-3) esto sólo ocurre en el 22.2% de los casos, presentando por tanto, la mayoría de los mismos (78,8%), unos niveles de REN >30 fmol/mg ( $p<0.001$ ). También al comparar las medias de REN entre los tumores bien diferenciados y el resto, se observan diferencias significativas ( $p=0,008$ ). La media observada en los tumores grado 1 fue de 385,38 fmol/mg proteína (699,72) y en los tumores grado 2-3 de 23,06 fmol/mg proteína (DE 41,71) (tabla 45).

**Tabla 45. Comparación de medias de REN en función del grado de diferenciación.**

		N	Media (fmol/mg DNA)	DE	Significación estadística
<b>REN</b>	Grado 1	93	<b>385,37</b>	699,72	<b>0,008</b>
	Grado 2-3	27	<b>23,06</b>	41,70	

Observamos correlaciones entre el grado de diferenciación y la onco-proteína **p53**, siendo más frecuente la sobreexpresión de esta última en tumores bien diferenciados. En tumores con grado 1 se observa sobreexpresión de p53 en el 68.7% de los casos, mientras que en tumores grado 2-3 sólo se observa en el 30% ( $p=0.002$ ) (tabla 46).

**Tabla 46. Correlaciones entre el grado de diferenciación y otras variables.**

		Grado de diferenciación		Significación estadística	
		G 1	G 2-3	Chi-cuadrado	p
<b>P53</b>	P53 = 0	21 31,3%	14 70,0%	9,572	<b>0,002</b>
	P53 > 1	46 68,7%	6 30,0%		
<b>Crecimiento tumoral</b>	Focal	102 46,4%	19 30,6%	4,878	<b>0,027</b>
	Difuso	118 53,6%	43 69,4%		
<b>Embolización vascular</b>	No	207 94,1%	52 83,9%	6,744	<b>0,009</b>
	Sí	13 5,9%	10 16,1%		
<b>Embolización linfática</b>	No	207 94,1%	48 77,4%	15,528	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	13 5,9%	14 22,6%		
<b>Estadio</b>	I-II	181 82,3%	39 62,9%	10,580	<b>0,001</b>
	III-IV	39 17,7%	23 37,1%		

El tipo de crecimiento tumoral, **focal o difuso**, también se relaciona con el grado de diferenciación, observando mayor porcentaje de tumores de crecimiento difuso entre los tumores menos diferenciados. De los tumores bien diferenciados (grado 1), algo más de la mitad de los casos (53.6%) son de crecimiento difuso mientras que, entre los menos diferenciados (grados 2-3), más de dos tercios (69,4%) presentan dicho tipo de crecimiento ( $p=0.027$ ).

El grado de diferenciación se correlaciona con la presencia de **fenómenos de embolización vascular**. En tumores bien diferenciados sólo se observan en el 5.9% de los casos y en los tumores grados 2-3 el porcentaje asciende al 16.1% de las pacientes ( $p=0.009$ ).

De forma similar ocurre con la presencia de **fenómenos de embolización linfática**. El 5.9% de los tumores grado 1 presentan fenómenos de embolización linfática, porcentaje que aumenta hasta el 22.6% en los tumores grados 2-3 ( $p<0.001$ ).

El grado de diferenciación se correlaciona también con el **estadio**. Es más frecuente observar estadios avanzados en los tumores menos diferenciados. Entre los tumores grado 1 sólo el 17.7% de los mismos se encuentran en estadios avanzados (III-IV), mientras que para los tumores grado 2-3 asciende hasta el 37.1% de los casos ( $p=0,001$ ).

#### **2.4.3. Tipo de crecimiento tumoral (focal o difuso):**

En los tumores de crecimiento polipoideo o focal, la supervivencia actuarial observada es del 90.08%, mientras que en los de crecimiento difuso es algo inferior, el 80.50%, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ) (figura 10).

El tipo de crecimiento tumoral se correlaciona con el estado de **menopausia**, con los marcadores tumorales **CA 125, CA 19.9 y CEA**, con la **fase S**, con el **grado** de diferenciación, la patología uterina asociada y con el **estadio** (tabla 47).

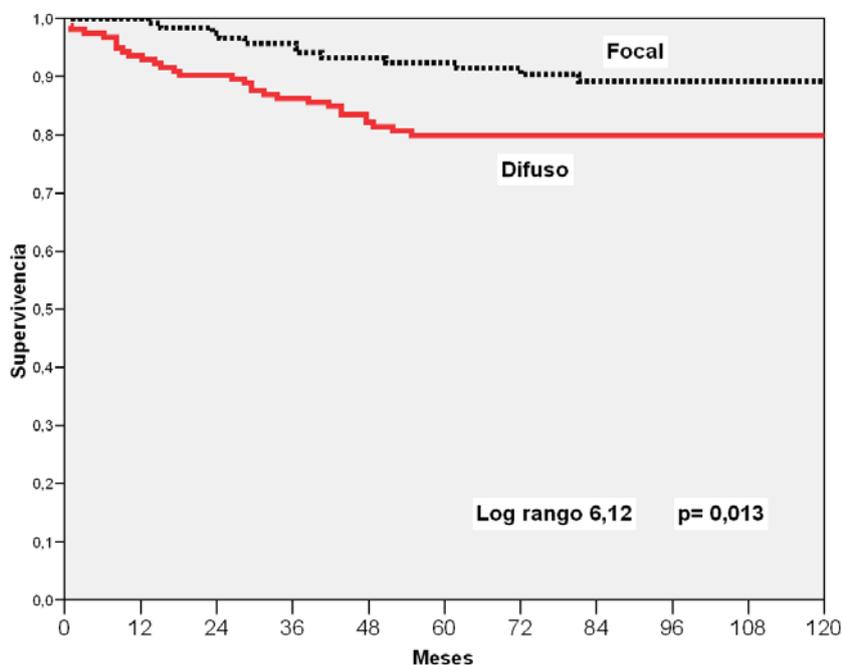


Figura 10. Relación del tipo de crecimiento tumoral con la supervivencia (Kaplan-Meier).

En cuanto a su relación con la menopausia, se observa un mayor porcentaje de postmenopáusicas (88,8%) entre los tumores difusos que entre los focales (78,5%) ( $p=0,018$ ).

El tipo focal se asocia a niveles bajos de **CA 125** (<24 UI/mL) con mayor frecuencia que el difuso (77% vs. 60,2%). El de tipo difuso, por su parte, presenta niveles altos de CA 125 con mayor frecuencia que el focal (39,8% vs. 23,0%), mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,012$ ). Al comparar las medias de CA 125 obtenidas entre ambos grupos, se observan niveles superiores entre los de tipo difuso (94,93 UI/mL vs. 27,54 UI/mL) pero sin alcanzar significación estadística ( $p=0,071$ ).

Del mismo modo los tumores focales presentan un porcentaje de **CA 19.9** <40 UI/mL mayor que los difusos (79.5% frente a 64.0%). Así mismo, los tumores difusos presentan un mayor porcentaje de casos con niveles altos de CA 19.9 (> 40 UI/mL) que los focales, 36.0% frente a 20.5% ( $p=0.028$ ). La

media obtenida en el grupo de tumores de crecimiento difuso fue significativamente superior (260,70 vs. 29,71 UI/mL; p=0,049).

**Tabla 47. Tipo de crecimiento tumoral: correlaciones con otras variables.**

		Crecimiento Tumoral		Significación estadística	
		FOCAL	DIFUSO	Chi-cuadrado	p
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	87 98,9%	100 88,5%	8,207	<b>0,004</b>
	>5.0 ng/ml	1 1,1%	13 11,5%		
<b>CA 125</b>	<24.00 UI/ml	67 77,0%	68 60,2%	6,350	<b>0,012</b>
	>24.00 UI/ml	20 23,0%	45 39,8%		
<b>CA 19.9</b>	<40 UI/ml	58 79,5%	64 64,0%	4,846	<b>0,028</b>
	>40 UI/ml	15 20,5%	36 36,0%		
<b>Fase S</b>	<20.64	62 92,5%	74 79,6%	5,136	<b>0,023</b>
	>20.64	5 7,5%	19 20,4%		
<b>Grado de diferenciación</b>	1	102 84,3%	118 73,3%	4,878	<b>0,027</b>
	2-3	19 15,7%	43 26,7%		
<b>Estadio</b>	I-II	108 89,3%	112 69,6%	15,616	<b>&lt;0,001</b>
	III-IV	13 10,7%	49 30,4%		
<b>Patología uterina asociada</b>	No otra patología	48 40,0%	96 60,0%	19,545	<b>0,003</b>
	Miomas	32 26,7%	31 19,4%		
	Pólipo endometrial	6 5,0%	1 0,6%		
	Pólipos cervicales	1 0,8%	2 1,3%		
	Cervicitis	10 8,3%	17 10,6%		
<b>Menopausia</b>	pre-	26 21,5%	18 11,2%	5,574	<b>0,018</b>
	post-	95 78,5%	143 88,8%		
<b>Ploidía</b>	Haploide	49 73,1%	62 65,3%	1,128	0,288
	Aneuploide	18 26,9%	33 34,7%		

Con respecto al **CEA** se observa con mayor frecuencia niveles superiores a 5 mg/ml entre los tumores difusos (11.5%) que entre los focales (1.1%), representando diferencias significativas (p=0.004). La media de CEA obtenida en los casos con tumores de crecimiento difuso fue significativamente mayor (p=0,017) que entre los de tipo focal (4,70 vs. 1,04 ng/mL respectivamente).

El tipo de crecimiento tumoral también se correlaciona con la fracción de la **fase S (FFS)**. Los tumores focales presentan, con mayor frecuencia que los difusos, niveles bajos de FFS (<20.64%) (92.5% frente a 79.6%), mientras que

entre los difusos es más frecuente encontrar niveles altos de FFS (>20.64%) que en los focales: 20.4% frente a 7.5% ( $p=0.023$ ).

Al hacer la comparación de medias entre ambos tipos de crecimiento, focal y difuso, aunque se observa una media más alta entre los segundos (12,13% vs. 10,49%), las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,26$ ).

Respecto a la ploidía, se observa un mayor porcentaje de tumores aneuploides entre los de crecimiento difuso (34,7%) que entre los focales (26,9%), pero dichas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,29$ ).

Como ya se ha dicho anteriormente el tipo de crecimiento tumoral se correlaciona con el **grado** de diferenciación. Entre los tumores focales es más frecuente encontrar tumores bien diferenciados que entre los difusos: 84.3% frente a 73.3%; del mismo modo entre los difusos es más frecuente encontrar tumores grados II-III que entre los focales: 26.7% frente a 15.7% ( $p=0.027$ ).

Se observa una correlación entre el tipo de crecimiento tumoral y el **estadio**. En el grupo de pacientes con tumor de tipo focal existe un porcentaje mayor de estadios precoces (I-II) que entre los difusos: 89.3% frente a 69.3%. Por lo tanto, entre los tumores difusos se observa un mayor porcentaje de estadios avanzados (III-IV) que entre los focales: 30.4% frente a 10.7% ( $p<0.001$ ).

La presencia de **patología uterina asociada** se correlaciona con el tipo de crecimiento focal o difuso ( $p=0.003$ ). El 60% de los tumores focales presentaron patología uterina asociada, mientras que entre los de crecimiento difuso sólo se observó en el 40% de los casos. La presencia de miomas fue más frecuente entre los tumores focales que entre los difusos: 26.7% frente a 19.4%.

#### **2.4.4. Invasión miometrial:**

A mayor profundidad de infiltración miometrial la **supervivencia** es significativamente inferior, de forma que según se halle circunscrito al endometrio, afecte a la mitad interna, a la mitad externa, o sobrepase la serosa, la supervivencia observada es del 97.06%, 87.39%, 81.08% y 54.55%, respectivamente ( $p<0,01$ ) (figura 11).

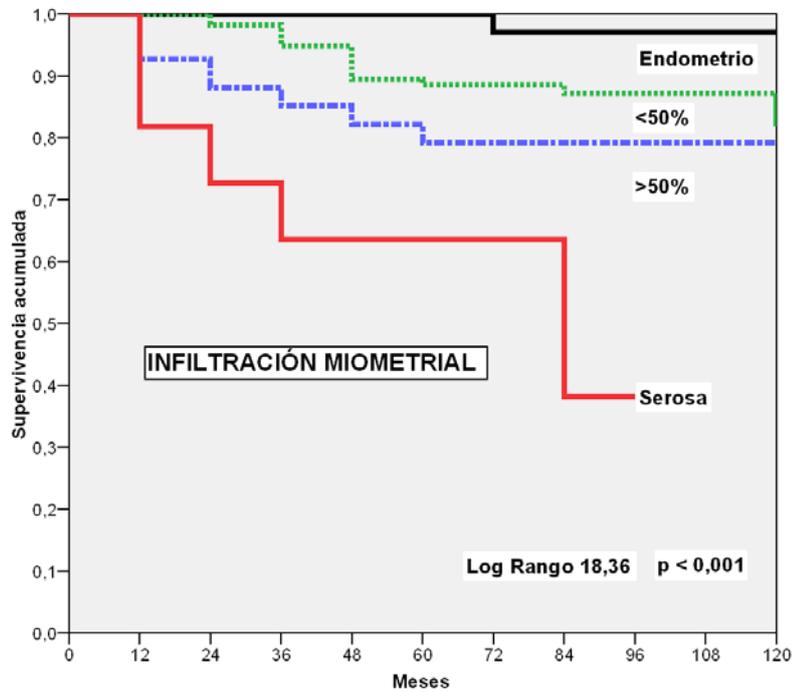


Figura 11. Supervivencia actuarial y profundidad de invasión miometrial.

Al analizar las diferencias de supervivencia entre ausencia de afectación miometrial y la invasión inferior a la mitad de su espesor, no encontramos diferencias significativas ( $p=0,078$ ) (tabla 48). En cambio, entre afectación de la mitad externa y la invasión de la serosa, las diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0,037$ ). De igual forma se observan diferencias significativas entre afectación inferior y superior al 50% del espesor miometrial, 89,7% vs. 78,4% ( $p=0,003$ ) (tabla 49), incluso excluyendo los casos de afectación de la serosa, 89,7% vs. 80,7% respectivamente ( $p=0,014$ ).

Tabla 48. Diferencias de supervivencia entre los distintos niveles de afectación miometrial.

Invasión miometrial	n	Supervivencia	p
Endometrio	36	97,06%	0,078
Mitad interna	119	87,39%	
Mitad externa	114	81,08%	<b>0,037</b>
Serosa	11	54,55%	

**Tabla 49. Diferencias de supervivencia entre invasión inferior y superior al 50% del espesor miometrial.**

Invasión miometrial	n	Supervivencia	p
<50% (endometrio + mitad interna)	155	89,7%	<b>0,003</b>
>50% (mitad externa + serosa)	125	78,4%	

La infiltración miometrial se correlaciona con variables analíticas (marcadores tumorales CEA, CA 125 y CA19.9), variables moleculares (REN) y con variables histopatológicas (grado de diferenciación y tipo de crecimiento tumoral).

La invasión miometrial se correlaciona con los niveles de **CEA** dicotomizado en 5 UI/mL. Cuando la infiltración miometrial es menor del 50% del espesor miometrial, sólo el 3.4% de los casos presenta niveles de CEA >5 ng/mL, mientras que cuando la infiltración supera el la mitad del espesor miometrial se observan niveles de CEA >5ng/ml en el 11.9% de los casos (p=0.020). Sin embargo, no existen diferencias entre las medias del CEA entre ambos grupos (p=0,32).

De forma similar ocurre con el marcador tumoral **CA 19.9**. En el grupo de casos con invasión menor de la mitad del espesor miometrial, el 78.4% presentaba niveles bajos de CA 19.9 (<40 UI/mL) mientras que en el grupo con infiltración miometrial mayor de la mitad de su espesor, sólo el 59.2% presentaba niveles bajos de CA 19.9 (p=0.006). Pero tampoco se obtuvieron diferencias entre ambos grupos al comparar las medias del CA 19.9 (p=0,79).

Respecto al marcador tumoral **CA 125** también se observa una correlación significativa entre sus valores y el grado de infiltración miometrial. Cuando el tumor invade menos del 50% del espesor miometrial los niveles de CA 125 son superiores a 24 UI/mL sólo en el 25% de los casos, mientras que si la invasión es más profunda, el 42.9% de los casos presentan niveles >24 <UI/mL de CA 125. De igual forma, no hubo diferencias entre ambos grupos respecto a las medias del CA 125 (p=0,080).

Se observa una correlación significativa (p=0.002) entre la profundidad de invasión miometrial y los receptores nucleares de estrógenos (**REN**). Cuanto mayor es la infiltración miometrial, menor es el nivel de receptores estrogénicos. Cuando el tumor invade menos de la mitad del espesor

miometrial, los niveles de REN son superiores a 30 fmol/mg en el 70.3% de los casos, mientras que si la invasión miometrial es mayor, tan sólo el 42.9% presenta un nivel elevado de REN.

La profundidad de invasión miometrial se correlaciona con casi todas las variables histopatológicas (tabla 50). No existe sin embargo, correlación entre invasión miometrial y positividad del lavado peritoneal ( $p=0.33$ ).

La infiltración miometrial se halla correlacionada con el **grado de diferenciación**, de forma que en los tumores con una invasión miometrial menor del 50%, el 83.2% son tumores bien diferenciados, mientras que cuando la invasión miometrial es superior a la mitad de su espesor, disminuye el porcentaje de tumores bien diferenciados al 71.7% ( $p=0.02$ ).

Existe una fuerte asociación entre la profundidad de invasión miometrial y el tipo de crecimiento tumoral (**focal o difuso**). Cuando la invasión es inferior a la mitad del grosor miometrial, predominan los tumores de crecimiento focal o polipoideo con un 62.6% de casos, mientras que si el tumor invade más de la mitad del espesor miometrial, el 81.1% presentan crecimiento difuso ( $p<0.001$ ).

La profundidad de invasión miometrial se relaciona con el tipo histológico. Cuando la infiltración miometrial es menor a la mitad de su espesor se observa un porcentaje mayor de subtipos histológicos menos agresivos como el endometrioide (87,7% de los casos si la invasión miometrial es mayor a la mitad del espesor y 74,0% si es mayor), alcanzando significación estadística ( $p=0,02$ ).

La infiltración miometrial se correlaciona con la **afectación cervical**. Con invasión miometrial mayor de la mitad del espesor se produce afectación del cérvix en el 38.5% de los casos, mientras que con invasión miometrial menor de la mitad del espesor tan sólo el 16.8% de los casos presenta afectación simultánea del cérvix ( $p<0.001$ ).

Respecto a la afectación parametrial se observa que con infiltración miometrial mayor de la mitad del espesor se observa afectación parametrial en el 8.8% de los casos frente a sólo el 2.6% de los casos con infiltración miometrial menor de la mitad del espesor ( $p=0.02$ ).

Tabla 50. Relaciones entre la infiltración miometrial y variables histopatológicas.

		INFILTRACIÓN MIOMETRIAL		Significación estadística	
		<50%	>50%	Chi-cuad.	p
<b>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</b>	GRADO 1	129 (83,2%)	91 (71,7%)	5,450	<b>0,020</b>
	GRADOS 2-3	26 (16,8%)	36 (28,3%)		
<b>TIPO DE CRECIMIENTO</b>	FOCAL	97 (62,6%)	24 (18,9%)	54,375	<b>&lt;0,001</b>
	DIFUSO	58 (37,4%)	103 (81,1%)		
<b>AFECTACION PARAMETRIAL</b>	NO	151 (97,4%)	114 (91,2%)	5,279	<b>0,022</b>
	SI	4 (2,6%)	11 (8,8%)		
<b>AFECTACIÓN DE CERVIX</b>	NO	129 (83,2%)	78 (61,4%)	17,006	<b>&lt;0,001</b>
	SÍ	26 (16,8%)	49 (38,6%)		
<b>AFECTACIÓN GANGLIONAR</b>	NEGATIVA	103 (95,4%)	69 (85,2%)	5,866	<b>0,015</b>
	POSITIVA	5 (4,6%)	12 (14,8%)		
<b>LAVADO PERITONEAL</b>	NEGATIVO	135 (92,5%)	99 (86,8%)	2,249	0,134
	POSITIVO	11 (7,5%)	15 (13,2%)		
<b>EMBOLIZACION VASCULAR</b>	NO	151 (97,4%)	108 (85,0%)	14,282	<b>&lt;0,001</b>
	SI	4 (2,6%)	19 (15,0%)		
<b>EMBOLIZACION LINFATICA</b>	NO	149 (96,1%)	106 (83,5%)	12,932	<b>&lt;0,001</b>
	SI	6 (3,9%)	21 (16,5%)		

En relación a la **afectación anexial**, se observa con mayor frecuencia entre los casos con infiltración miometrial mayor de la mitad del espesor (15.2% de los casos) que entre los de menor infiltración miometrial (4.5% de los casos) ( $p=0.002$ ).

Se establecen correlaciones significativas entre el nivel de invasión miometrial y la **afectación ganglionar** ( $p=0.015$ ). Para un nivel de infiltración miometrial inferior a la mitad de su espesor, tan sólo se observa positividad ganglionar linfática en el 4.6% de los casos, mientras que cuando la infiltración

miometrial supera la mitad de su espesor se encuentra afectación ganglionar en el 14.8% de los casos.

En la misma línea se observan correlaciones significativas entre la invasión miometrial y la presencia de fenómenos de **embolización vascular** ( $p < 0.001$ ). Dichos fenómenos se observan en el 2.6% y 15.0% de los casos respectivamente, según exista una infiltración miometrial inferior o superior a la mitad de su espesor.

Lo mismo ocurre con la presencia de fenómenos de **embolización linfática**. El porcentaje de casos con embolización linfática asciende del 3.9% al 16.5% en el caso de que exista una infiltración miometrial superior a la mitad del espesor, representando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

No se observan diferencias significativas con respecto a la patología uterina asociada ni el endometrio acompañante ( $p = 0.46$  y  $p = 0.21$  respectivamente).

Con respecto a los factores moleculares, se observa una mayor invasión miometrial cuando existe sobreexpresión de p53 y HER-2/neu, pero sin alcanzar significación estadística ( $p = 0.17$  y  $p = 0.78$  respectivamente).

En cuanto a la fracción de fase S (FFS) y la ploidía, se aprecia mayor profundidad de invasión miometrial con FFS  $> 20.64\%$ , así como en los tumores aneuploides, aunque sin alcanzar tampoco significación estadística ( $p = 0.43$  y  $p = 0.05$  respectivamente).

#### **2.4.5. Afectación de cérvix:**

La presencia de afectación cervical se correlaciona estadísticamente con la supervivencia en análisis univariante. En ausencia de afectación cervical la supervivencia es del 89.32%, mientras que según se vea afectado de manera superficial (endocérvix) o profunda (estroma), se reduce a 74.36% y 68.57% respectivamente ( $p < 0.0001$ ). Al establecer 2 grupos, según exista o no afectación cervical, independientemente de que sea superficial o profunda, también presentan diferencias significativas en la supervivencia. En ausencia de afectación cervical la supervivencia fue del 89,3%, como ya se ha dicho

antes, mientras que en el segundo grupo la supervivencia fue del 71,6% ( $p < 0,001$ ).

La afectación del cérvix se correlaciona de manera significativa con variables analíticas (hematocrito, hemoglobina y **CA 125**), con variables moleculares (receptores hormonales REC y REN) y con las variables histológicas, como el grado de diferenciación, el tipo de crecimiento tumoral (focal o difuso) y con todas las variables que forman parte del estadio.

Entre los casos de afectación cervical se encuentran niveles elevados de **CA 125** ( $>24$  UI/mL) con mayor frecuencia que entre los casos que no presentan afectación cervical, 50% frente a 25% respectivamente ( $p=0.001$ ). Al comparar las medias de CA 125 obtenidas en ambos grupos, según la afectación o no del cérvix, se observa una media de 48,6 UI/ml (DE 181,3) en caso de no afectación, y de 105,3 UI/ml (DE 389,9) en caso de afectación cervical, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,16$ ).

La afectación cervical se asocia a cifras de **anemia** en mayor porcentaje que cuando no existe dicha afectación. En presencia de afectación cervical se observan niveles de Hb  $<10$  g/dL en el 13,5% de los casos, mientras que en ausencia de afectación cervical sólo se observan niveles de Hb  $<10$  g/dL en el 5% de los casos ( $p=0.015$ ). Lo mismo ocurre poniendo como punto de corte niveles de Hb de 12 g/dL, con porcentajes de 29,7% y 17,8% respectivamente, según exista o no afectación cervical ( $p=0.031$ ) (tabla 51).

**Tabla 51. Relaciones entre la afectación cervical y las variables analíticas.**

	Afectación de cérvix				Significación estadística		
	No		Sí		Chi-cuadrado	p	
<b>Hb</b>	$< 12$ g / dl	36	<b>17,8%</b>	22	<b>29,7%</b>	4,627	<b>0,031</b>
	$> 12$ g / dl	166	<b>82,2%</b>	52	<b>70,3%</b>		
<b>Hto</b>	$< 35$ %	21	<b>10,4%</b>	18	<b>24,3%</b>	8,659	<b>0,003</b>
	$> 35$ %	181	<b>89,6%</b>	56	<b>75,7%</b>		
<b>CA125</b>	$<24.00$ UI/ml	105	<b>75,0%</b>	30	<b>50,0%</b>	11,966	<b>0,001</b>
	$>24.00$ UI/ml	35	<b>25,0%</b>	30	<b>50,0%</b>		

Respecto a los receptores de estrógenos, aunque se observa un menor porcentaje de casos con niveles altos de **REC**, sólo alcanza significación

estadística cuando se dicotomiza en 10 fmol/mg de proteína ( $p = 0.045$ ), y no en 30, 50 ni en 100. En los casos de afectación cervical se observan niveles de REC mayores de 10 fmol/mg en el 62.2% mientras que en ausencia de afectación cervical el porcentaje asciende a 74.5% ( $p=0.045$ ). Respecto a los **REN**, también se observa una correlación significativa al dicotomizar en 10 fmol/mg. En presencia de afectación cervical se reduce el porcentaje de casos con **REN** >10 fmol/mg al 44.1% de los casos, con respecto al 66.3% observado cuando no existe afectación cervical ( $p=0.026$ ) (tabla 52).

No se observa, sin embargo, ninguna relación con los niveles de **REGF** ( $p=0,35$ ).

**Tabla 52. Relaciones de la afectación cervical con factores moleculares.**

	Afectación de cérvix				Significación estadística	
	No		Sí		Chi-cuadrado	p
<b>REC</b>						
<10 fmol/mg pt	51	25,5%	28	37,8%	4,007	0,045
>10 fmol/mg pt	149	74,5%	46	62,2%		
<b>REC</b>						
<30 fmol/mg pt	91	45,5%	42	56,8%	2,740	0,098
>30 fmol/mg pt	109	54,5%	32	43,2%		
<b>REN</b>						
< 10 fmol / mg DNA	29	33,7%	19	55,9%	4,986	0,026
> 10 fmol / mg DNA	57	66,3%	15	44,1%		
<b>REN</b>						
< 30 fmol/mg DNA	32	37,2%	19	55,9%	3,477	0,062
> 30 fmol/mg DNA	54	62,8%	15	44,1%		

Tampoco se observan correlaciones entre la afectación cervical y los demás factores moleculares. En presencia de afectación cervical se observa un porcentaje mayor de aneuploidía (40,0% vs. 28,7%) y de fracción de fase S >20,64% (20,0% vs. 13,3%), pero sin alcanzar significación estadística con ninguna de las dos variables moleculares ( $p=0,30$  y  $p=0,18$  respectivamente). No se encuentra asociación con el tipo histológico ( $p=0,091$ ).

Se observan diferencias significativas entre el **grado** de diferenciación y la afectación cervical ( $p = 0.002$ ). En presencia de afectación cervical es más frecuente encontrar tumores medianamente o poco diferenciados que entre los casos libres de afectación cervical, 34.7% frente a 17.4%, respectivamente. O dicho de otra forma, es más frecuente encontrar tumores bien diferenciados (grado I) entre los casos que están libres de afectación cervical, 82.6% frente al 65.3% (tabla 53).

Tabla 53. Relaciones entre la afectación cervical y las variables histopatológicas.

		Afectación de cérvix		Significación estadística	
		No	Si	Chi-cuadrado	p
Grado de diferenciación	G1	171 82,6%	49 65,3%	9,579	0,002
	G2-3	36 17,4%	26 34,7%		
Tipo de crecimiento tumoral	FOCAL	112 54,1%	9 12,0%	39,844	<0,001
	DIFUSO	95 45,9%	66 88,0%		
Infiltración miometrial	<50%	129 62,3%	26 34,7%	17,006	<0,001
	>50%	78 37,7%	49 65,3%		
Afectación parametrial	NO	207 100,0%	58 79,5%	44,942	<0,001
	SI	0 0,0%	15 20,5%		
Afectación anexial	NO	195 94,2%	58 80,6%	11,774	0,001
	SI	12 5,8%	14 19,4%		
Afectación ganglionar	negativos	135 94,4%	37 80,4%	8,299	0,004
	positivos	8 5,6%	9 19,6%		
Lavado peritoneal	negativo	181 94,3%	53 77,9%	14,878	<0,001
	positivo	11 5,7%	15 22,1%		
Embolización vascular	NO	201 97,1%	58 77,3%	28,720	<0,001
	SI	6 2,9%	17 22,7%		
Embolización linfática	NO	199 96,1%	56 74,7%	29,308	<0,001
	SI	8 3,9%	19 25,3%		

Del mismo modo se encuentran correlaciones significativas con el resto de factores anatomopatológicos. La afectación cervical se correlaciona con el tipo de crecimiento tumoral, **focal o difuso** ( $p < 0,001$ ). En caso de afectación cervical es más frecuente la presencia de tumores de crecimiento difuso (88.0% de los casos) que entre los de crecimiento difuso (45,9%).

La afectación cervical se correlaciona con la **invasión miometrial**. En los casos que presentan afectación cervical se observa un nivel de infiltración miometrial mayor de la mitad de su espesor en el 65.3% de los casos, mientras que si no se produce afectación cervical sólo el 37.7% presenta infiltración miometrial superior a la mitad del espesor ( $p < 0.001$ ).

Respecto a la relación entre afectación cervical y **parametrial**, se observa que, en ausencia de afectación cervical tampoco se produce afectación parametrial en ningún caso. En presencia de afectación cervical el 20.5% presenta a su vez afectación parametrial ( $p < 0.001$ ).

La afectación cervical se correlaciona también con la afectación de **ovarios y trompas** de manera significativa ( $p=0.001$ ). En presencia de afectación cervical el 19.4% presenta también afectación anexial, mientras que en ausencia de afectación cervical sólo ocurre en el 5.8% de los casos.

Porcentajes muy similares se observan en la relación de la afectación cervical con la **afectación ganglionar**. El 19.4% de los casos que presentan afectación cervical presentan al mismo tiempo afectación ganglionar. En ausencia de afectación cervical, sólo el 5.6% de los casos presenta afectación ganglionar simultáneamente ( $p=0.004$ ).

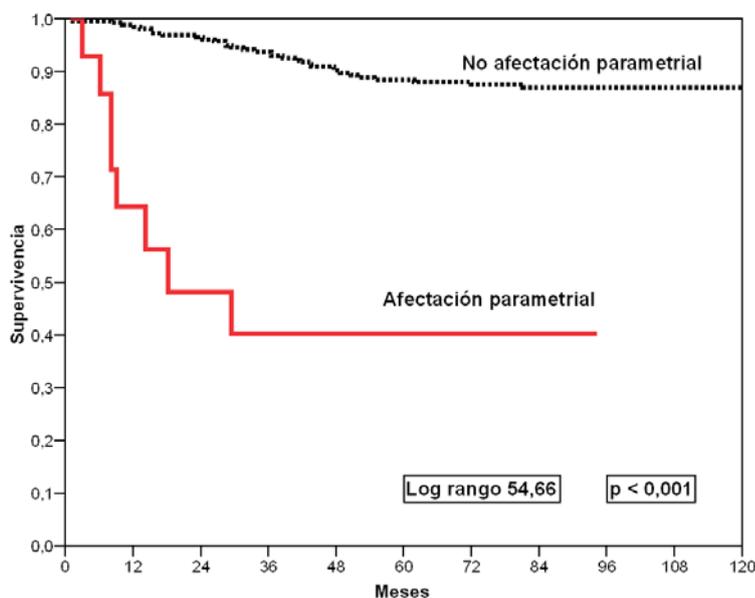
De la misma manera la afectación cervical se correlaciona con la presencia de **lavado peritoneal** positivo ( $p<0.001$ ). En presencia de afectación cervical se produce citología de lavado peritoneal positiva en el 22.1% de los casos, mientras que en ausencia de afectación cervical sólo el 5.7% de los casos presentan citología positiva.

Se observan correlaciones significativas entre afectación cervical y presencia de fenómenos de **embolización vascular** y también de **embolización linfática**. En presencia de afectación cervical, se observan fenómenos de embolización vascular y linfática en el 22.7% y 25.3% de los casos respectivamente, mientras que en ausencia de afectación cervical sólo se producen fenómenos de embolización vascular o linfática en el 2.9 y 3.9% de los casos, con un nivel de significación de  $p<0.001$  en ambos casos.

El porcentaje de **recidivas** es mayor en presencia de afectación cervical de forma que asciende del 12.6% al 25.3% de los casos con un nivel de significación de  $p=0.01$ .

#### **2.4.6. Afectación parametrial:**

La afectación parametrial se correlaciona con la **supervivencia** en análisis univariante, de modo que la supervivencia disminuye del 87.45% al 46.67% en presencia de afectación parametrial ( $p<0.001$ ) (figura 12).



**Figura 12. Relación de la supervivencia con la afectación parametrial.**

Se observan correlaciones significativas entre la afectación parametrial y los marcadores tumorales CEA y CA 125, así como con los receptores estrogénicos (REC y REN), y con otras variables histopatológicas como el grado de diferenciación, el tipo de crecimiento tumoral focal o difuso, la infiltración miometrial, la afectación cervical, la afectación anexial, la citología del lavado peritoneal, la presencia de fenómenos de embolización vascular y linfática, y con la patología uterina asociada.

La afectación parametrial se correlaciona significativamente con el **CEA** dicotomizado en 5 ng/mL. En presencia de afectación parametrial el 28.6% presentan valores de CEA >5ng/ml frente a sólo el 5.4% en ausencia de la misma ( $p < 0.001$ ).

Del mismo modo se correlaciona con el **CA 125** dicotomizado en 24 UI/mL. En presencia de afectación parametrial el 71.4% de los casos presentan niveles de CA 125 >24 UI/mL, mientras que en ausencia de afectación parametrial sólo el 28.8% de los casos presentan niveles de CA 125 >24 UI/mL ( $p = 0.001$ ). Aunque la media obtenida en el grupo que presentaba afectación

parametrial fue superior al que carecía de la misma, las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 54).

**Tabla 54. Comparación de medias de CA 125 y CA 19.9 en función de la afectación parametrial.**

	AFECCION PARAMETRIAL	N	media	DE	Significación estadística
CA 125	NO	184	44,34	159,25	p = 0,173
	SI	14	344,74	777,747	
CA 19.9	NO	160	92,32	369,57	p = 0,210
	SI	12	1.059,38	2.511,86	

Respecto a los receptores hormonales, se observan correlaciones entre el nivel de **REC** y la afectación parametrial, tanto dicotomizando el REC en 10 como en 30 fmol/mg. En los casos en los que existe afectación parametrial se observan niveles de REC superiores a 10 fmol/mg en el 46.7% de los mismos, mientras que en ausencia de la misma el porcentaje sube al 73.2% (p=0.027). Al dicotomizar en 30 fmol/mg el 26.7% de los casos con afectación parametrial presentan niveles de REC >30 fmol/mg, ascendiendo al 53.3% de los casos, en los que no existe dicha afectación (p=0.045).

De forma similar, se observa una correlación con el receptor estrogénico nuclear (**REN**). En presencia de afectación parametrial se observa un nivel de receptores REN inferior al que se observa en los casos que están libres de tumor a nivel de parametrios. El 83.3% de los casos que presentan afectación parametrial tienen niveles de REN inferiores a 30 fmol/mg, mientras que en ausencia de afectación parametrial, tan solo el 39.8% de los casos presentan niveles de REN <30 fmol/mg (p=0.035). La misma correlación significativa se obtiene al dicotomizar el nivel de REN en 10 fmol/mg (p=0.024).

El **grado de diferenciación** también se correlaciona con la existencia de afectación parametrial. Los tumores que no presentan afectación parametrial son predominantemente bien diferenciados o grado I (80.4% de los casos), mientras que los que presentan afectación parametrial presentan un 53.3% de casos con grados II-III (p=0.002) (tabla 55).

Tabla 55. Relaciones entre la afectación parametrial y variables histopatológicas.

		AFECTACION PARAMETRIAL		Significación estadística			
		NO	SI	Chi-cuadrado	p		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	213	80,4%	7	46,7%	9,582	<b>0,002</b>
	G2-3	52	19,6%	8	53,3%		
<b>Tipo de crecimiento</b>	FOCAL	121	45,7%	0	0,0%	12,061	<b>0,001</b>
	DIFUSO	144	54,3%	15	100,0%		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	151	57,0%	4	26,7%	5,279	<b>0,022</b>
	>50%	114	43,0%	11	73,3%		
<b>Afectación de cérvix</b>	No afectación	207	78,1%	0	0,0%	44,942	<b>&lt;0,001</b>
	Si afectación	58	21,9%	15	100,0%		
<b>Afectación anexial</b>	NO	247	93,2%	6	42,9%	39,892	<b>&lt;0,001</b>
	SI	18	6,8%	8	57,1%		
<b>Citología peritoneal</b>	NEGATIVO	222	91,4%	11	73,3%	5,245	<b>0,022</b>
	POSITIVO	21	8,6%	4	26,7%		
<b>Embolización vascular</b>	NO	255	96,2%	4	26,7%	99,013	<b>&lt;0,001</b>
	SI	10	3,8%	11	73,3%		
<b>Embolización linfática</b>	NO	253	95,5%	2	13,3%	117,790	<b>&lt;0,001</b>
	SI	12	4,5%	13	86,7%		
<b>Patología uterina asociada</b>	no patología	130	49,4%	13	86,7%	12,920	<b>0,044</b>
	Miomas	63	24,0%	0	0,0%		
	Pólipo endometrial	7	2,7%	0	0,0%		
	Pólipo cervical	3	1,1%	0	0,0%		
	Cervicitis	26	9,9%	1	6,7%		

El tipo de crecimiento tumoral, **focal o difuso**, también presenta correlaciones con la afectación parametrial. Todos los casos que presentan afectación parametrial son de tipo difuso mientras que en ausencia de afectación parametrial el 45.7% de los casos son focales y el 54.3% difusos (p=0.001).

La **infiltración miometrial** también presenta correlaciones significativas con la afectación parametrial. Se observa una afectación mayor de la mitad del espesor miometrial en el 73.3% de los casos con afectación parametrial, mientras que el porcentaje disminuye al 43% en ausencia de tumor a nivel parametrial (p=0.022).

Se observa también una correlación entre la **afectación de cérvix** y la afectación parametrial de manera que todos los casos en los que se encuentra afectado el parametrio tienen también afectación del cérvix. En caso de no existir afectación parametrial tan solo se observa afectación cervical en el 21,9% de los casos ( $p < 0.001$ ).

La **afectación anexial** (ovarios-trompas) también se correlaciona de manera significativa con la afectación parametrial ( $p < 0.001$ ). En ausencia de afectación parametrial la gran mayoría tampoco tiene afectación anexial (93.2%). Cuando existe afectación parametrial, algo más de la mitad de los casos (57.7%) presenta a su vez afectación anexial.

Aunque se observa un mayor porcentaje de **afectación ganglionar** entre los tumores que presentan afectación parametrial, no se obtienen diferencias significativas debido al escaso número de casos con afectación parametrial a los que se les practicó linfadenectomía. De los 15 casos del estudio que presentaron afectación parametrial sólo a 3 (20%) se les practicó linfadenectomía, de los cuales 1 presentó afectación ganglionar. Si bien se practicó linfadenectomía al 67.7% de los casos estudiados, sólo se llevó a cabo en el 20% de los que presentaron afectación ganglionar frente al 70.3% de los casos libres de afectación ganglionar ( $p < 0.001$ ). Por tanto se puede decir que entre los casos que presentan afectación parametrial se realizó con mucha menor frecuencia linfadenectomía, probablemente por las dificultades técnicas o el estado avanzado de la enfermedad.

Respecto a la **citología del lavado peritoneal** se establecen correlaciones con la afectación parametrial. En presencia de afectación parametrial se observa citología positiva en el 26.7% frente a sólo el 8.6% de los casos libres de afectación parametrial ( $p = 0.022$ ).

Los fenómenos de embolización linfática y vascular se correlacionan de forma muy significativa con la presencia de afectación parametrial ( $p < 0.001$ ). En ausencia de afectación parametrial se observa con escasa frecuencia fenómenos de embolización vascular y linfática: tan solo en el 3.8% y 4.5% respectivamente. Sin embargo en presencia de afectación parametrial se

observa con frecuencia fenómenos de embolización vascular (73.3%) y embolización linfática (86.7%).

Respecto a la asociación entre afectación parametrial y **patología uterina asociada** se observa que, en ningún caso de afectación parametrial se describe por parte del patólogo la presencia de miomas o pólipos endometriales, circunstancia que se observa en el 24% y en el 2.7% de los casos libres de afectación parametrial ( $p=0.044$ ).

La presencia de **recidivas** es claramente superior en los casos que presentan afectación parametrial. Se produjeron recidivas en el 46.7% de los casos con afectación parametrial frente a sólo el 14.3% de los casos que estaban libres de la misma ( $p=0.001$ ).

#### **2.4.7. Afectación anexial (ovarios y/o trompas):**

La **supervivencia** disminuye significativamente cuando se observa afectación de ovarios o trompas, pasando de un 88.05% en ausencia de dicha afectación, a un 57.69% en presencia de la misma ( $p<0.001$ ) (figura 13).

Hemos analizado en qué medida, la citología del lavado peritoneal puede modificar la supervivencia, en función de la afectación anexial. Observamos que, en ausencia de afectación anexial, la supervivencia disminuye de un 90,65% a un 71,42% ( $p=0,008$ ) cuando la citología peritoneal es positiva. En presencia de afectación anexial, también parece disminuir la supervivencia, de un 55,55% con citología peritoneal negativa, a un 33,33% con citología positiva, pero dado el escaso número de casos que presentan simultáneamente afectación anexial y citología peritoneal positiva, la prueba no alcanza significación estadística ( $p=0,528$ ) (tabla 56).

La afectación anexial se correlaciona significativamente con la obesidad, los marcadores tumorales CEA, CA 125 y CA 19.9, con el tipo histológico, así como con todos los factores anatomopatológicos excepto el grado de diferenciación y la citología del lavado peritoneal (tabla 57).

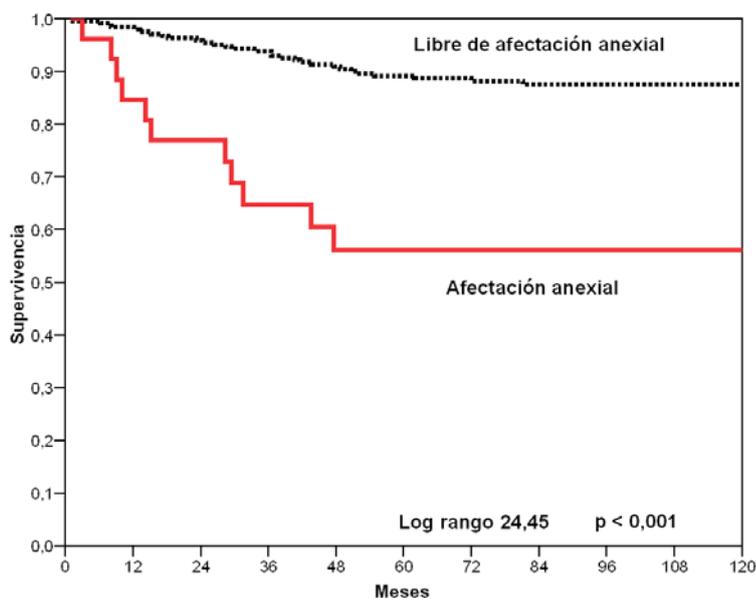


Figura 13. Supervivencia actuarial y afectación aneural.

Tabla 56. Relación de la supervivencia y la afectación aneural (Kaplan-Meier).

Afectación aneural	Lavado peritoneal	N	Supervivencia		Significación estadística	
			N	%	Chi-cuad.	p
NO	Negativo	214	194	90,65	6,82	0,008
	Positivo	21	15	71,42		
	Total	235	209	88,93		
SI	Negativo	18	10	55,55	0,39	0,528
	Positivo	3	1	33,33		
	Total	21	11	52,38		

La **obesidad** se correlaciona de forma significativa con la presencia de afectación aneural, de forma que, es más frecuente observar pacientes obesas entre los casos que presentan afectación aneural, que entre las que no la presentan (73.1% frente a 50.4%;  $p=0,028$ ) (tabla 58).

El marcador tumoral **CEA** se observa elevado ( $>5$  ng/mL) más frecuentemente en las pacientes que presentan afectación aneural (21.7% frente a 4.6%), con un nivel de significación  $p=0.002$  (tabla 58).

Tabla 57. Relaciones entre la afectación anexial y el resto de variables

		significación estadística	
		x2	p
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	Edad	0,189	0,664
	Menopausia	1,311	0,252
	Paridad	1,152	0,283
	<b>Obesidad</b>	4,852	<b>0,028</b>
	Diabetes	0,002	0,961
	Hipertensión arterial	0,339	0,560
	Sintomatología	2,334	0,506
	Tiempo en consultar	0,137	0,712
<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>	<b>CEA</b>	9,767	<b>0,002</b>
	<b>CA 125</b>	13,749	<b>&lt;0,001</b>
	<b>CA 19.9</b>	6,894	<b>0,009</b>
	SCC 2.5 ng/mL	0,352	0,553
	SCC 1.5 ng/mL	0,008	0,930
	Hto (30 %)	0,035	0,851
	Hto (35 %)	2,334	0,127
	Hb (10 g / dl)	0,046	0,830
	Hb (12 g / dl)	0,845	0,358
Plaquetas	0,851	0,356	
<b>VARIABLES MOLECULARES</b>	REC (30 fmol/mg pt)	1,500	0,221
	REN (30 fmol/mg DNA)	0,301	0,583
	REGF	1,316	0,251
	Catepsina D	0,064	0,800
	PS2	0,809	0,369
	HER-2/neu	0,730	0,393
	P53	2,239	0,135
	GOG1	0,459	0,498
	FASE S	0,119	0,730
	G2M	1,433	0,231
	Ploidía	0,872	0,350
	Índice DNA	1,914	0,591
<b>VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS</b>	<b>Tipo histológico</b>	20,769	<b>0,008</b>
	Grado de diferenciación	3,117	0,211
	<b>Localización tumoral</b>	11,828	<b>0,001</b>
	<b>Infiltración miometrio</b>	29,441	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Afectación cérvix</b>	13,433	<b>0,001</b>
	<b>Afectación parametrial</b>	39,892	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Afectación ganglionar linfática</b>	10,144	<b>0,001</b>
	<b>Linfadenectomía</b>	6,205	<b>0,013</b>
	Lavado peritoneal	0,661	0,416
	<b>Embolización vascular</b>	65,485	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Embolización linfática</b>	51,425	<b>&lt;0,001</b>
	Patología uterina asociada	2,282	0,892
	Endometrio acompañante	1,612	0,807
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA</b>	<b>Recidiva</b>	10,571	<b>0,001</b>
	Lugar recidiva	6,782	0,342

**Tabla 58. Relaciones de la afectación anexial con factores clínicos y analíticos.**

		AFECTACION ANEXIAL				Significación estadística	
		NO		SI		Chi-cuad.	p
<b>OBESIDAD</b>	Normal	123	<b>49,6%</b>	7	<b>26,9%</b>	4,852	<b>0,028</b>
	Obesa	125	<b>50,4%</b>	19	<b>73,1%</b>		
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	167	<b>95,4%</b>	18	<b>78,3%</b>	9,767	<b>0,002</b>
	>5.0 ng/ml	8	<b>4,6%</b>	5	<b>21,7%</b>		
<b>CA125</b>	<24.00 UI/ml	127	<b>73,0%</b>	8	<b>34,8%</b>	13,749	<b>&lt;0,001</b>
	>24.00 UI/ml	47	<b>27,0%</b>	15	<b>65,2%</b>		
<b>CA19.9</b>	<40 UI/ml	112	<b>75,2%</b>	10	<b>47,6%</b>	6,894	<b>0,009</b>
	>40 UI/ml	37	<b>24,8%</b>	11	<b>52,4%</b>		

Del mismo modo el marcador tumoral **CA 125**, dicotomizado en 24 UI/mL, se halla correlacionado con la afectación anexial ( $p < 0.001$ ). En presencia de afectación anexial es más frecuente observar niveles altos de CA 125 que cuando no existe dicha afectación (65.2% frente a 27%).

El marcador tumoral **CA 19.9** también se correlaciona con la presencia de afectación anexial ( $p = 0.009$ ). En presencia de afectación anexial se observan niveles de CA 19.9  $> 40$  UI/mL en el 52.4% de los casos, mientras que en ausencia de dicha afectación sólo el 24.8% de los mismos presentan niveles altos de CA 19.9.

Respecto al tipo de crecimiento tumoral, **focal o difuso**, también se halla fuertemente correlacionado con la presencia de afectación anexial ( $p = 0.001$ ). Entre los casos que presentan afectación anexial el 88.5% son de tipo difuso, mientras que entre los que se hallan libres de afectación anexial el porcentaje de difusos es del 53.4% (tabla 59).

La **infiltración miometrial** también se correlaciona con la presencia de afectación anexial de manera significativa ( $p = 0.002$ ). En presencia de afectación anexial el 73.1% de los casos presenta una invasión miometrial mayor de la mitad de su espesor, mientras que en ausencia de afectación anexial sólo ocurre en el 41.9% de los casos.

La **afectación cervical** se correlaciona con la afectación anexial ( $p = 0.001$ ). En presencia de afectación anexial el 53.8% presenta al mismo

tiempo afectación cervical, mientras que si no existe afectación anexial tan sólo el 22.9% de los casos presenta a su vez afectación del cérvix.

**Tabla 59. Relaciones entre la afectación anexial y las variables histopatológicas.**

		AFECTACION ANEXIAL				Significación estadística	
		NO	SI	Chi-cuad.	p		
<b>Tipo de crecimiento</b>	Focal	118	<b>46,6%</b>	3	<b>11,5%</b>	11,828	<b>0,001</b>
	Difuso	135	<b>53,4%</b>	23	<b>88,5%</b>		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	147	<b>58,1%</b>	7	<b>26,9%</b>	9,269	<b>0,002</b>
	>50%	106	<b>41,9%</b>	19	<b>73,1%</b>		
<b>Afectación de cérvix</b>	NO	195	<b>77,1%</b>	12	<b>46,2%</b>	11,774	<b>0,001</b>
	SÍ	58	<b>22,9%</b>	14	<b>53,8%</b>		
<b>Afectación parametrial</b>	NO	247	<b>97,6%</b>	18	<b>69,2%</b>	39,892	<b>&lt;0,001</b>
	SI	6	<b>2,4%</b>	8	<b>30,8%</b>		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	164	<b>93,2%</b>	8	<b>66,7%</b>	10,144	<b>&lt;0,001</b>
	positivos	12	<b>6,8%</b>	4	<b>33,3%</b>		
<b>Citología peritoneal</b>	negativo	215	91,1%	18	85,7%	0,661	0,416
	positivo	21	8,9%	3	14,3%		
<b>Embolización linfática</b>	NO	241	<b>95,3%</b>	14	<b>53,8%</b>	51,425	<b>&lt;0,001</b>
	SI	12	<b>4,7%</b>	12	<b>46,2%</b>		
<b>Embolización vascular</b>	SÍ	245	<b>96,8%</b>	14	<b>53,8%</b>	65,485	<b>&lt;0,001</b>
	No	8	<b>3,2%</b>	12	<b>46,2%</b>		

En presencia de afectación anexial se produce **afectación parametrial** en el 30.8% de los casos, mientras que en ausencia de afectación anexial tan sólo el 2.4% de los casos presenta afectación parametrial ( $p < 0.001$ ).

Se observa una correlación entre la afectación anexial y la **afectación ganglionar** linfática ( $p = 0.001$ ). En presencia de afectación anexial el 33.3% de los casos presenta ganglios positivos, mientras que, en ausencia de afectación anexial sólo se evidencian en el 6.8% de los casos. Se observa que se realizan más linfadenectomías entre las pacientes que están libres de afectación anexial (70.1%) que entre las que presentan afectación anexial (46.2%) con un nivel de significación  $p = 0.013$ .

Aunque se observa un mayor porcentaje de **citologías peritoneales positivas** entre las pacientes que presentan afectación anexial, no se encuentran diferencias significativas ( $p = 0.416$ ).

Los fenómenos de **embolización vascular** son más frecuentes entre las pacientes que presentan afectación anexial que entre las que no la presentan (46.2% frente a 3.2%), ( $p < 0.001$ ).

Lo mismo ocurre con la presencia de fenómenos de **embolización linfática**, presentes en el 46.8% de los casos con afectación anexial frente a sólo el 4.7% de los casos libres de dicha afectación ( $p < 0.001$ ).

El porcentaje de **recidivas** es sustancialmente superior en los casos que presentan afectación anexial que en los que están libres de la misma (38.5% frente a 13.8), con un nivel de significación de  $p = 0,001$ .

#### **2.4.8. Afectación ganglionar linfática:**

La afectación ganglionar linfática se correlaciona con la supervivencia ( $p < 0.001$ ). En los casos en que no existe afectación ganglionar, la supervivencia actuarial observada ha sido del 89.53%, disminuyendo hasta el 52.94% cuando se encuentran ganglios colonizados por el tumor (figura 14).

Se observan correlaciones significativas entre la presencia de afectación ganglionar linfática con las siguientes variables: paridad, diabetes, CEA, REC, ploidía, histología, grado de diferenciación, tipo de crecimiento tumoral local o difuso, afectación cervical, afectación anexial, embolización vascular, embolización linfática y la presencia de recidivas (tabla 60).

La afectación ganglionar se correlaciona con una variable clínica, que es la **paridad** ( $p = 0.034$ ). En caso de afectación ganglionar hay un mayor porcentaje de nulíparas (35.3%) que entre las que no presentan afectación ganglionar (15,1%).

La **diabetes** también muestra correlaciones significativas con la afectación ganglionar ( $p = 0.026$ ). Entre los casos que presentan ganglios positivos encontramos mayor porcentaje de diabéticas que entre los que son negativos (47.1% frente a 22.7%).

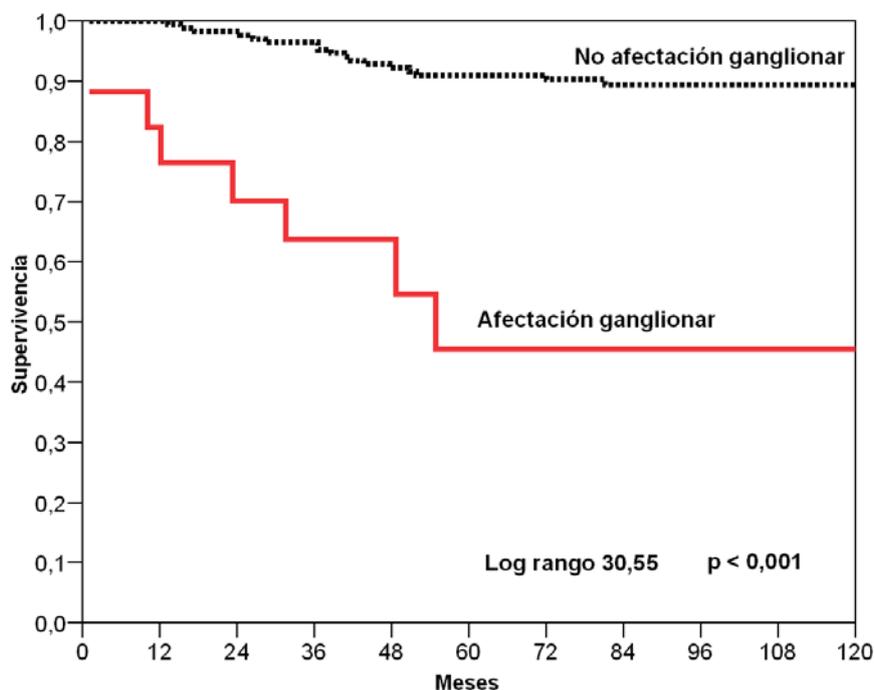


Figura 14. Supervivencia actuarial y afectación ganglionar

El marcador tumoral **CEA** dicotomizado en 5 ng/mL presenta correlaciones significativas con la afectación ganglionar ( $p=0.001$ ). Entre las pacientes con afectación ganglionar el 25% presentaba niveles de CEA >5 ng/mL, mientras que en pacientes con ganglios negativos sólo el 3.3% de las mismas presentaban niveles de CEA >5 ng/mL (tabla 60). También la media observada en los casos con afectación ganglionar ha sido superior a los que no la presentan (tabla 61).

En presencia de afectación ganglionar linfática, además del CEA, se observan diferencias estadísticamente significativas con las medias obtenidas respecto a los marcadores tumorales CA 125 y CA 19.9 (tabla 61).

La afectación ganglionar linfática se correlaciona a su vez con el nivel de los receptores hormonales citosólicos (**REC**) dicotomizado en 30 fmol/mg ( $p=0.041$ ). Entre las pacientes sin afectación ganglionar, se observan niveles

altos de REC, con mayor que frecuencia que entre las que sí presentan afectación ganglionar (55.4% frente a 29.4%).

**Tabla 60. Variables relacionadas con la afectación ganglionar.**

		Afectación ganglionar		Significación estadística			
		negativos	positivos	Chi-cuad.	p		
<b>Paridad</b>	Nulípara	26	<b>15,1%</b>	6	<b>35,3%</b>	4,479	<b>0,034</b>
	Para	146	<b>84,9%</b>	11	<b>64,7%</b>		
<b>Diabetes</b>	Normal	133	<b>77,3%</b>	9	<b>52,9%</b>	4,924	<b>0,026</b>
	Diabética	39	<b>22,7%</b>	8	<b>47,1%</b>		
<b>CEA</b>	<5.0 ng/mL	119	<b>96,7%</b>	9	<b>75,0%</b>	10,518	<b>0,001</b>
	>5.0 ng/mL	4	<b>3,3%</b>	3	<b>25,0%</b>		
<b>REC</b>	<30	74	<b>44,6%</b>	12	<b>70,6%</b>	4,188	<b>0,041</b>
	>30	92	<b>55,4%</b>	5	<b>29,4%</b>		
<b>Ploidía</b>	Haploide	70	<b>70,0%</b>	2	<b>20,0%</b>	10,051	<b>0,002</b>
	Aneuploide	30	<b>30,0%</b>	8	<b>80,0%</b>		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	139	<b>80,8%</b>	9	<b>52,9%</b>	7,075	<b>0,008</b>
	G2-3	33	<b>19,2%</b>	8	<b>47,1%</b>		
<b>Tipo de crecimiento</b>	Focal	84	<b>48,8%</b>	2	<b>11,8%</b>	8,574	<b>0,003</b>
	Difuso	88	<b>51,2%</b>	15	<b>88,2%</b>		
<b>Afectación de cérvix</b>	NO	135	<b>78,5%</b>	8	<b>47,1%</b>	8,299	<b>0,004</b>
	SI	37	<b>21,5%</b>	9	<b>52,9%</b>		
<b>Afectación anexial</b>	NO	164	<b>95,3%</b>	12	<b>75,0%</b>	10,144	<b>0,001</b>
	SI	8	<b>4,7%</b>	4	<b>25,0%</b>		
<b>Embolización vascular</b>	NO	168	<b>97,7%</b>	14	<b>82,4%</b>	10,183	<b>0,001</b>
	SI	4	<b>2,3%</b>	3	<b>17,6%</b>		
<b>Embolización linfática</b>	NO	166	<b>96,5%</b>	14	<b>82,4%</b>	6,839	<b>0,009</b>
	SI	6	<b>3,5%</b>	3	<b>17,6%</b>		
<b>Recidiva</b>	NO	152	<b>88,4%</b>	10	<b>58,8%</b>	11,031	<b>0,001</b>
	SI	20	<b>11,6%</b>	7	<b>41,2%</b>		

**Tabla 61. Comparación de medias de los marcadores tumorales en función de la afectación ganglionar.**

		N	Media	Desvío estándar	Significación estadística
<b>CA125</b>	negativos	121	29,9093	82,16	<b>p=0,036</b>
	positivos	13	82,9108	114,63	
<b>CEA</b>	negativos	123	1,5992	1,23	<b>p&lt;0,001</b>
	positivos	12	3,2350	2,39	
<b>CA199</b>	negativos	103	39,5856	70,24	<b>p&lt;0,001</b>
	positivos	12	517,0067	972,57	

La **ploidía** también se correlaciona con la afectación ganglionar de manera significativa ( $p=0.002$ ). En presencia de afectación ganglionar el 80% de los casos fueron aneuploides, mientras que en ausencia de afectación ganglionar sólo el 30% presentaron aneuploidía.

El **grado** tumoral presenta una correlación con la afectación ganglionar ( $p=0.008$ ). Entre los tumores con afectación ganglionar algo más de la mitad de los casos son bien diferenciados (52.9%) mientras que los casos con ganglios negativos son mayoritariamente bien diferenciados (80.8%).

La afectación ganglionar se correlaciona también con el tipo de crecimiento tumoral **focal o difuso** ( $p=0.003$ ). Presentan crecimiento difuso la mayoría (88.2%) de los casos con afectación ganglionar, frente a sólo algo más de la mitad (51.2%) de los casos con ganglios negativos.

También se correlaciona la afectación ganglionar con la profundidad de **invasión miometrial** ( $p=0.015$ ). En caso de afectación ganglionar el 70.6% presenta infiltración mayor de la mitad del espesor miometrial, mientras que si los ganglios son negativos sólo ocurre en el 40.1% de los casos.

Se produce **afectación cervical** en el 52.9% de los casos con ganglios positivos frente a sólo el 21.5% en los casos libres de afectación ganglionar ( $p=0.004$ ).

De forma similar se establece una correlación con la afectación **anexial** ( $p=0.001$ ). El 25% de los casos que presentan afectación ganglionar presentan a su vez afectación anexial, mientras sólo ocurre en el 4.7% de los casos con ganglios negativos.

Los fenómenos de **embolización vascular** ocurren más frecuentemente entre los casos que presentan afectación ganglionar que entre los que están libres de la misma (17.6% vs. 2.3%), ( $p=0.001$ ).

Igualmente se establece una correlación con la presencia de fenómenos de **embolización linfática** ( $p=0.009$ ), que ocurren con mayor frecuencia entre

los tumores con afectación ganglionar que entre los que presentan ganglios negativos (17.6% vs. 3.5%).

La incidencia de **recidivas** es significativamente mayor entre los casos que presentan afectación ganglionar que entre los que están libres de la misma (41.2% vs. 11.6%), ( $p=0.001$ ).

Hemos tratado de averiguar si el hecho de hacer o no una **linfadenectomía** se asociaba a cambios en la supervivencia. Aunque la supervivencia de los casos con linfadenectomía ha sido de un 86,24% y entre los casos en los que no se ha practicado de un 81,82%, las diferencias no han tenido significación estadística ( $p=0,181$ ). Sin embargo, al diferenciar las pacientes en 2 grupos en función del estadio, observamos que la supervivencia aumenta entre los casos con estadios avanzados (III-IV) desde un 38,1% hasta un 69,2%, mientras que empeora ligeramente entre los estadios precoces (I-II) desde un 95,5% hasta un 90,7% ( $p=0,001$ ).

#### **2.4.9. Citología del lavado peritoneal:**

Cuando la citología es negativa la supervivencia media observada es del 87.55%, mientras que se reduce a un 65.38% cuando se informa como positiva ( $p<0.001$ ).

Estas diferencias son más evidentes cuando se realiza el análisis de Kaplan-Meier en función de la presencia o no de afectación anexial. En las pacientes con citología negativa, la presencia de afectación anexial reduce la supervivencia de un 90,7% a un 55,6% ( $p<0,001$ ) (tabla 62). También, en las pacientes con citología peritoneal positiva, se observa una reducción de la supervivencia, de un 71,4% a un 33,3%, pero dado el escaso número de casos que presentan simultáneamente afectación anexial y citología peritoneal positiva, la prueba no alcanza significación.

**Tabla 62. Relación con la supervivencia de la citología peritoneal en función de la afectación anexial.**

Lavado peritoneal	Afectación anexial	N	supervivencia		Chi cuad.	p
<b>NEGATIVO</b>	NO	214	194	90,7%	26,377	<b>&lt;,001</b>
	SI	18	10	55,6%		
	Total	232	204	87,9%		
<b>POSITIVO</b>	NO	21	15	71,4%	3,435	0,064
	SI	3	1	33,3%		
	Total	24	16	66,7%		

Se observan correlaciones significativas entre la citología positiva del lavado peritoneal y las siguientes variables: afectación de cérvix, afectación parametrial y presencia de recidivas (tabla 63).

La citología peritoneal se correlaciona con la **afectación del cérvix** ( $p < 0.001$ ). Entre los casos que presentan citología positiva el 57.7% tiene también afectación del cérvix, mientras que cuando la citología es negativa tan sólo el 22.6% presenta afectación del cérvix.

Del mismo modo presenta correlaciones significativas la citología peritoneal con la presencia de **afectación parametrial** ( $p = 0.022$ ). Con citología positiva el 16% de los casos presenta afectación parametrial mientras que si la citología es negativa tan sólo ocurre en el 4.7% de los casos.

La incidencia de **recidivas** entre las pacientes que presentan citología peritoneal positiva es del 30.8% mientras que se reduce al 13.2% en caso de citología negativa ( $p = 0.018$ ).

Tabla 63. Citología del lavado peritoneal: relaciones con el resto de variables.

		significación estadística	
		x2	p
<b>variables clínicas</b>	Edad	0,118	0,731
	Menopausia	1,313	0,252
	Paridad	0,328	0,567
	Obesidad	0,071	0,790
	Diabetes	0,717	0,397
	Hipertensión arterial	2,628	0,105
	Sintomatología	7,593	0,055
<b>variables analíticas</b>	CEA	0,107	0,743
	<b>CA125</b>	4,137	<b>0,042</b>
	CA19.9	0,072	0,788
	SCC (2.5 ng/mL)	1,866	0,172
	<b>SCC (1.5 ng/ml)</b>	5,930	<b>0,015</b>
	Hto (30 %)	1,363	0,243
	Hto (35 %)	0,940	0,332
	Hb (10 g / dl)	0,408	0,523
	Hb (12 g / dl)	2,384	0,123
Plaquetas	0,798	0,372	
<b>variables moleculares</b>	REC (30 fmol/mg pt)	0,250	0,617
	<b>REN (30 fmol/mg DNA)</b>	4,294	<b>0,038</b>
	REGF	0,816	0,366
	Catepsina D	1,339	0,247
	PS2	0,210	0,647
	P53	0,831	0,362
	HER2	0,322	0,570
	GOG1	1,143	0,285
	Fase S	1,979	0,159
	G2M	0,062	0,803
Ploidía	0,604	0,437	
<b>variables histopatológicas</b>	Histología	2,873	0,942
	<b>Grado diferenciación</b>	9,018	<b>0,011</b>
	Tipo de crecimiento (focal/difuso)	1,000	0,317
	Infiltración miometrio	3,394	0,335
	<b>Afectación cérvix</b>	14,929	<b>0,001</b>
	<b>Afectación parametrial</b>	5,245	<b>0,022</b>
	Afectación anexial	0,661	0,416
	Afectación ganglionar	0,119	0,730
	Embolización vascular	2,782	0,095
	Embolización linfática	3,448	0,063
	<b>Patología uterina asociada</b>	14,723	<b>0,023</b>
	Endometrio acompañante	1,827	0,768
	<b>Estadio</b>	55,250	<b>&lt;0,001</b>
<b>evolución clínica</b>	<b>Recidiva</b>	5,634	<b>0,018</b>
	Lugar recidiva	4,518	0,607

#### 2.4.10. Embolización vascular:

La presencia de fenómenos de embolización vascular se correlaciona con la supervivencia en análisis univariante, de forma que la supervivencia se reduce del 87.16% al 56.52% ( $p < 0.001$ ) en presencia de dicho factor (figura 13).

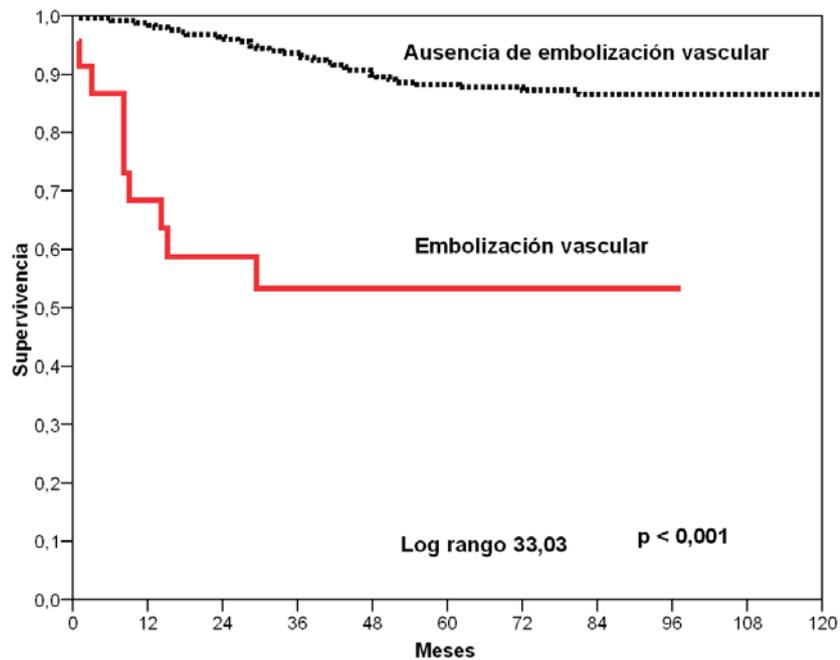


Figura 15. Relación de la supervivencia la presencia de embolización vascular.

La embolización vascular se correlaciona con las siguientes variables: CEA, CA 125, CA 19.9, REC, REN, grado, tipo de crecimiento focal o difuso, infiltración miometrial, afectación de cérvix, afectación parametrial, afectación de ovarios-trompas, afectación ganglionar, embolización linfática y presencia de recidivas (tabla 64).

Tabla 64. Embolización vascular: correlaciones con otras variables.

		EMBOLIZACION VASCULAR				Significación vascular	
		NO		SI		Chi-cuad.	p
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	172	94,5%	15	78,9%	6,426	<b>0,011</b>
	>5.0 ng/ml	10	5,5%	4	21,1%		
<b>CA125</b>	<24.00 UI/ml	129	71,3%	6	31,6%	12,349	<b>&lt;0,001</b>
	>24.00 UI/ml	52	28,7%	13	68,4%		
<b>CA19.9</b>	<40 UI/ml	114	73,1%	8	47,1%	4,992	<b>0,025</b>
	>40 UI/ml	42	26,9%	9	52,9%		
<b>REC</b>	<30	117	46,6%	16	69,6%	4,443	<b>0,035</b>
	>30	134	53,4%	7	30,4%		
<b>REN</b>	REn < 30 fmol/mg pt	45	39,8%	6	85,7%	5,681	<b>0,017</b>
	REn >30 fmol/mg DNA	68	60,2%	1	14,3%		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	207	79,9%	13	56,5%	6,744	<b>0,009</b>
	G2-3	52	20,1%	10	43,5%		
<b>Tipo de crecimiento</b>	Focal	120	46,3%	1	4,3%	15,200	<b>&lt;0,001</b>
	Difuso	139	53,7%	22	95,7%		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	151	58,3%	4	17,4%	14,282	<b>&lt;0,001</b>
	>50%	108	41,7%	19	82,6%		
<b>Afectación de cérvix</b>	NO	201	77,6%	6	26,1%	28,720	<b>&lt;0,001</b>
	SI	58	22,4%	17	73,9%		
<b>Afectación parametrial</b>	NO	255	98,5%	10	47,6%	99,013	<b>&lt;0,001</b>
	SI	4	1,5%	11	52,4%		
<b>Afectación anexial</b>	NO	245	94,6%	8	40,0%	65,485	<b>&lt;0,001</b>
	SI	14	5,4%	12	60,0%		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	168	92,3%	4	57,1%	10,183	<b>0,001</b>
	positivos	14	7,7%	3	42,9%		
<b>Embolización linfática</b>	NO	252	97,3%	3	13,0%	173,202	<b>&lt;0,001</b>
	SI	7	2,7%	20	87,0%		
<b>Recidiva</b>	NO	221	85,3%	16	69,6%	3,914	<b>0,048</b>
	SI	38	14,7%	7	30,4%		

La embolización vascular se correlaciona con el marcador tumoral **CEA** dicotomizado en 5 ng/mL ( $p=0.011$ ). En los casos que presentan fenómenos de embolización vascular (EV) el 21.1% presenta niveles altos de CEA (>5 ng/mL), mientras que esto sólo ocurre en el 5.5% de los casos que no presentan dichos fenómenos. La comparación de medias de CEA entre el grupo que presenta embolización vascular y el que no lo presentan obtiene diferencias significativas, de manera que los niveles medios de CEA son superiores en el caso de presentar fenómenos de embolización vascular (tabla 65).

**Tabla 65. Comparación de medias de los marcadores tumorales respecto a la embolización vascular.**

	<b>Embolización vascular</b>	N	Media	DE	p
CEA	NO	182	2,02 ng/mL	3,55	<b>0,038</b>
	SI	19	3,84 ng/mL	4,07	
CA125	NO	181	44,48 UI/mL	160,52	<b>&lt;0,001</b>
	SI	19	266,92 UI/mL	674,52	
CA199	NO	157	92,70 UI/mL	372,99	<b>&lt;0,001</b>
	SI	17	807,09 UI/mL	2.123,47	

Respecto al marcador tumoral **CA 125** también se encuentran diferencias significativas al relacionarlo con la embolización vascular ( $p < 0.001$ ). En presencia de fenómenos de embolización vascular se observaron niveles altos de CA 125 ( $>24$  UI/mL) en un 68.4% frente al 28.7% entre los casos que no presentaron dichos fenómenos. Como se muestra en la tabla se observa como las medias de CA 125 son superiores en caso de embolización vascular ( $p < 0,001$ ).

Lo mismo ocurre con el marcador tumoral **CA 19.9**, de forma que es más frecuente observar niveles altos ( $>40$  UI/mL) en los casos que posteriormente presentan fenómenos de embolización vascular: 52.9% frente a 26.9% en ausencia de dichos fenómenos ( $p = 0.025$ ). Las media observada en el grupo que presenta embolización vascular es superior al que se observa en el grupo que no presenta embolización vascular ( $p < 0,001$ ).

Se establecen correlaciones también entre los niveles de **REC** y los fenómenos de EV ( $p = 0.035$ ). En presencia de EV se observan niveles altos de REC ( $>30$  fmol/mg) con menor frecuencia que entre los casos que no presentan dicho fenómeno (30.4% vs. 53.4%).

Igualmente ocurre con los niveles de **REN** ( $p = 0.017$ ). En ausencia de fenómenos de EV se observan niveles altos de REN ( $>30$  fmol/mg) con mayor frecuencia que en presencia de los mismos (60.2% frente a 14.3% de los casos).

Se observa una correlación entre la presencia de EV y el **grado** de diferenciación ( $p = 0.009$ ). Con fenómenos de EV los tumores son

moderadamente o poco diferenciados en el 43.5% de los casos, mientras que en ausencia de EV tan sólo el 20.1% presentan grados de diferenciación 2 o 3.

En relación con el tipo de crecimiento tumoral **focal o difuso**, se observa que la gran mayoría de tumores que presentan fenómenos de EV son de tipo difuso (95.7%) mientras que sólo ocurre en algo más de la mitad de los tumores de tipo focal (53.7%), ( $p < 0.001$ ).

La presencia de EV también se correlaciona con la **infiltración miometrial** ( $p < 0.001$ ). En presencia de EV el 82.6% de los tumores infiltran más de la mitad del espesor miometrial frente a sólo el 41.7% de los casos que no presentan dichos fenómenos.

La **afectación cervical** también se halla correlacionada con los fenómenos de EV ( $p < 0.001$ ). Existe afectación cervical en el 73.9% de los casos que presentan fenómenos de EV, mientras que sólo ocurre en el 22.4% de los que no presentan EV.

En la misma línea existe una correlación entre la EV y la **afectación parametrial** ( $p < 0.001$ ). Entre los casos que presentan EV el 52.4% presentan afectación parametrial, mientras que sólo ocurre en el 1.5% de los que no tienen EV.

En cuanto a la afectación **anexial** existe una correlación con la presencia de EV ( $p < 0.001$ ). En presencia de EV el 60% de los casos presentan a su vez afectación anexial, mientras que en ausencia de EV sólo ocurre en el 5.4% de los casos.

La **afectación ganglionar** también se correlaciona con la presencia de EV ( $p < 0.001$ ). En presencia de EV el 42.9% de los casos presenta ganglios positivos para tumor, mientras que en ausencia de EV sólo se detectan ganglios con tumor en el 7.7% de los casos.

Con la presencia de fenómenos de **embolización linfática** también se establece una clara relación ( $p < 0.001$ ). El 87% de los casos que presentan EV también tienen fenómenos de embolización linfática, mientras que sólo el 2.7% de los que no presentan EV presentan a su vez embolización linfática.

La presencia de EV, que no forma parte de la estadificación, se correlaciona con el **estadio** ( $p < 0.001$ ). El 78.3% de los casos que presentan EV se distribuyen en estadios avanzados III-IV, mientras que en ausencia de dicho fenómeno el 83% se distribuye en estadios precoces (tabla 66).

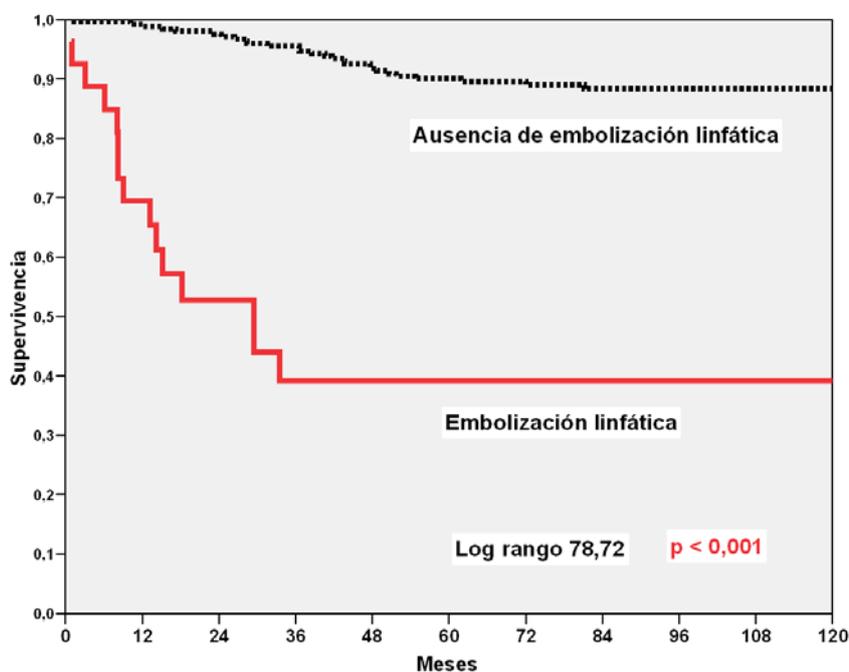
**Tabla 66. Embolización vascular: correlación con el estadio.**

	EMBOLIZACION VASCULAR				Significación estadística		
		NO		SI		Chi-cuad.	p
<b>Estadio</b>	I-II	215	83,0%	5	21,7%	46,237	<b>&lt;0,001</b>
	III-IV	44	17,0%	18	78,3%		

La incidencia de **recidiva** es mayor en las pacientes que presentan fenómenos de EV que entre los que no los presentan (30.4% frente a 14.7%), ( $p = 0.048$ ).

#### 2.4.11. Embolización linfática:

Del mismo modo ante la presencia de fenómenos de embolización linfática la supervivencia disminuye de un 88.93% a un 44.44% ( $p < 0.001$ ) (figura 16).



**Figura 16. Supervivencia y embolización linfática.**

La presencia de fenómenos de embolización linfática se correlaciona con las mismas variables que la embolización vascular con cifras muy similares (tabla 67).

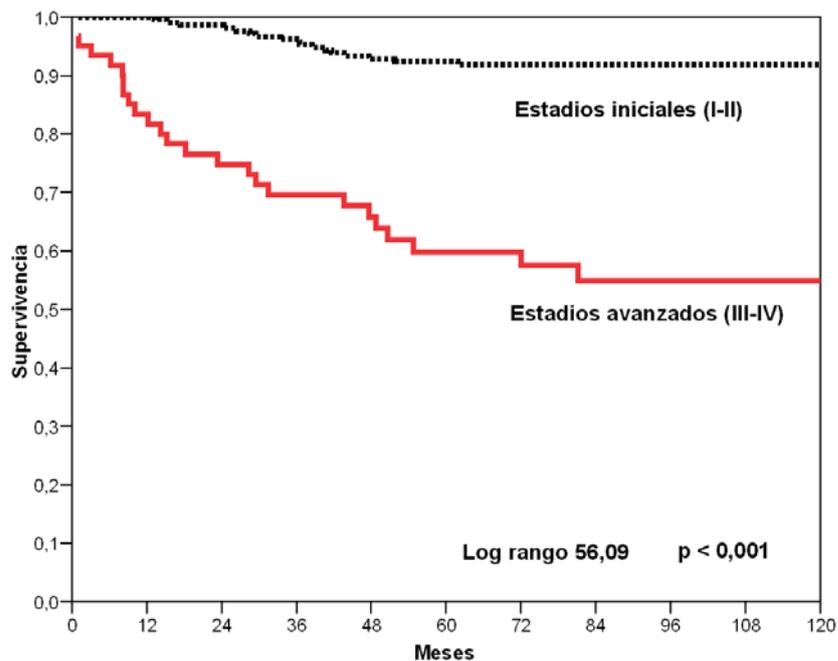
**Tabla 67. Relaciones de la embolización linfática con otras variables.**

		EMBOLIZACION LINFATICA				Significación estadística	
		NO		SI		Chi-cuad.	p
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	172	94,5%	15	78,9%	6,426	<b>0,011</b>
	>5.0 ng/ml	10	5,5%	4	21,1%		
<b>CA 125</b>	<24.00 UI/ml	129	71,3%	6	31,6%	12,349	<b>&lt;0,001</b>
	>24.00 UI/ml	52	28,7%	13	68,4%		
<b>CA19.9</b>	<40 UI/ml	115	73,2%	7	43,8%	6,078	<b>0,014</b>
	>40 UI/ml	42	26,8%	9	56,3%		
<b>REC</b>	<30 fmol/mg pt	114	46,2%	19	70,4%	5,714	<b>0,017</b>
	>30 fmol/mg pt	133	53,8%	8	29,6%		
<b>REN</b>	< 30 fmol/mg	42	38,9%	9	75,0%	5,763	<b>0,016</b>
	> 30 fmol/mg	66	61,1%	3	25,0%		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	207	81,2%	13	48,1%	15,528	<b>&lt;0,001</b>
	G2-3	48	18,8%	14	51,9%		
<b>Tipo de crecimiento tumoral</b>	Focal	119	46,7%	2	7,4%	15,361	<b>&lt;0,001</b>
	Difuso	136	53,3%	25	92,6%		
<b>Infiltración miometrial</b>	<50%	149	58,4%	6	22,2%	12,932	<b>&lt;0,001</b>
	>50%	106	41,6%	21	77,8%		
<b>Afectación de cérvix</b>	NO	199	78,0%	8	29,6%	29,308	<b>&lt;0,001</b>
	SÍ	56	22,0%	19	70,4%		
<b>Afectación parametrial</b>	NO	253	99,2%	12	48,0%	117,790	<b>&lt;0,001</b>
	SI	2		13	52,0%		
<b>Afectación anexial</b>	NO	241	94,5%	12	50,0%	51,425	<b>&lt;0,001</b>
	SI	14	5,5%	12	50,0%		
<b>Afectación ganglionar</b>	negativos	166	92,2%	6	66,7%	6,839	<b>0,009</b>
	positivos	14	7,8%	3	33,3%		
<b>Recidiva</b>	NO	222	87,1%	15	55,6%	18,068	<b>&lt;0,001</b>
	SI	33	12,9%	12	44,4%		
<b>Estadio</b>	I-II	213	83,5%	7	25,9%	47,232	<b>&lt;0,001</b>
	III-IV	42	16,5%	20	74,1%		

#### 2.4.12. Estadio:

La **supervivencia** global a los 5 años, en función del estadio, ha sido del 92.78% en estadio I, 89.74% en estadio II, 58.62% en estadio III y 33.33% en

estadio IV ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, al comparar por separado la supervivencia entre los estadios I y II (92,78% y 89,74% respectivamente) no se han observado diferencias significativas ( $p = 0,39$ ). Del mismo modo al analizar exclusivamente los estadios III y IV, las diferencias (58,62% y 33,33%, respectivamente) tampoco han resultado ser diferencias significativas ( $p = 0,10$ ). Los únicos estadios consecutivos que han mostrado diferencias significativas en la supervivencia han sido los estadios II y III ( $p = 0,001$ ). Hemos hecho, por tanto, una diferenciación entre estadios iniciales (I-II) y estadios avanzados (III-IV), de forma que la supervivencia queda de la siguiente manera: los estadios iniciales presentan una supervivencia del 92,% y los estadios avanzados bajan hasta un 57,4% (figura 17).



**Figura 17. Relación de la supervivencia con el estadio.**

Si dividimos el estadio en 2 grupos: estadios iniciales (I-II) y avanzados (III-IV), se observan correlaciones con los marcadores tumorales CEA, CA 125 y CA 19.9, con el receptor estrogénico citosólico (REC) y con el grado de diferenciación (tabla 68).

Respecto al marcador tumoral **CEA** dicotomizado en 5 ng/mL se correlaciona significativamente con el estadio ( $p=0.004$ ). En estadios avanzados se observa con mayor frecuencia que en estadios precoces, niveles altos de CEA ( $>5$  ng/mL), 16% frente a 4%.

Lo mismo ocurre con el **CA 125** dicotomizado en 24 UI/mL ( $p<0.001$ ). En estadios avanzados se observan niveles altos del citado marcador tumoral en el 55.1% mientras que en estadios precoces sólo ocurre en el 25.2% de los casos.

**Tabla 68. Relaciones entre el estadio y otras variables.**

		ESTADIO		Significación estadística			
		I-II	III-IV	Chi-cuad.	p		
<b>CEA</b>	<5.0 ng/ml	145	<b>96,0%</b>	42	<b>84,0%</b>	8,384	<b>0,004</b>
	>5.0 ng/ml	6	<b>4,0%</b>	8	<b>16,0%</b>		
<b>CA125</b>	<24.00 UI/ml	113	<b>74,8%</b>	22	<b>44,9%</b>	15,113	<b>0,000</b>
	>24.00 UI/ml	38	<b>25,2%</b>	27	<b>55,1%</b>		
<b>CA19.9</b>	<40 UI/ml	100	<b>75,2%</b>	22	<b>55,0%</b>	6,029	<b>0,014</b>
	>40 UI/ml	33	<b>24,8%</b>	18	<b>45,0%</b>		
<b>REC</b>	<10 fmol/mg DNA	54	<b>25,4%</b>	25	<b>41,0%</b>	5,647	<b>0,017</b>
	>10 fmol/mg DNA	159	<b>74,6%</b>	36	<b>59,0%</b>		
<b>REC</b>	<30 fmol/mg pt	97	<b>45,5%</b>	36	<b>59,0%</b>	3,448	0,063
	>30 fmol/mg pt	116	<b>54,5%</b>	25	<b>41,0%</b>		
<b>Grado de diferenciación</b>	G1	181	<b>82,3%</b>	39	<b>62,9%</b>	10,580	<b>0,001</b>
	G2-3	39	<b>17,7%</b>	23	<b>37,1%</b>		

De igual manera el marcador **CA 19.9** se correlaciona con el estadio ( $p=0.014$ ). En estadios avanzados se observan niveles altos del marcador tumoral ( $>40$  UI/mL) en el 45% y en estadios precoces en el 24.8% de los casos.

El estadio se correlaciona también con los receptores hormonales **REC** al dicotomizarlos en 10 fmol/mg ( $p=0.017$ ). Se observa por tanto, con mayor frecuencia, niveles altos de receptores estrogénicos nucleares en estadios precoces (74.6%) que en estadios avanzados (59% de los casos).

Aunque se observa un porcentaje mayor de tumores con **aneuploidía** en estadios avanzados (43.3%) que en estadios precoces (28.8%), no representan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.122$ ).

El grado de diferenciación se correlaciona con el **estadio** ( $p=0.001$ ). En estadios precoces es más frecuente observar tumores bien diferenciados

(grado I), que en estadios avanzados (82.3% vs. 62.9%). El 37.1% de los tumores en estadios avanzados (III-IV) presentan grados II-III, mientras que sólo ocurre en el 17.7% de los tumores en estadios precoces (I-II).

La incidencia de **recidivas** es superior en estadios avanzados que en estadios precoces, 37.1% frente a 10% ( $p < 0.001$ ).

### 3. ANALISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)

Para llevar cabo el análisis multivariante mediante regresión de Cox, se han tenido en cuenta aquellas variables que en análisis univariante han demostrado una correlación significativa con la supervivencia. Se han creado varios modelos de agrupación de variables, con el fin de analizar el peso individual de cada una de las variables en su influencia sobre la supervivencia. En la tabla adjunta (tablas 69-70) se muestran todas las variables que, en análisis univariante, mostraron significación estadística sobre la supervivencia. (en el anexo 1 se muestran las tablas ROC de las variables cuantitativas).

**Tabla 69. Variables con significado pronóstico en análisis univariante (I).**

	Variable	n	Supervivencia		Significación estadística		
			n	%	Log Rango	p	
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>Edad</b>	<65 años	148	130	87,8	3,89	<b>0,048</b>
		>65 años	132	107	81,1		
	<b>Tiempo en consultar</b>	< 6 meses	221	181	81,9	6,18	<b>0,012</b>
		> 6 meses	45	44	97,78		
<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>	<b>CEA</b>	<5 ng/mL	186	162	87,1	12,77	<b>0,0004</b>
		>5 ng/mL	14	8	57,14		
	<b>CA 125</b>	<24 UI/mL	134	124	92,54	20,13	<b>&lt;0,001</b>
		>24 UI/mL	65	45	69,23		
	<b>Hematocrito</b>	<35%	39	28	71,79	6,26	<b>0,012</b>
		>35%	235	204	86,67		
<b>Hemoglobina</b>	<12 g/dl	58	44	75,86	4,64	<b>0,031</b>	
	>12 g/dl	216	188	87,04			
<b>VARIABLES MOLECULARES</b>	<b>REC</b>	<30 fmol/mg	132	104	78,79	7,12	<b>0,0076</b>
		>30 fmol/mg	140	126	90		
	<b>REN</b>	<30 fmol/mg	50	38	76	3,85	<b>0,048</b>
		>30 fmol/mg	69	61	88,41		
	<b>Catepsina D</b>	<30 pmol/mg	45	33	73,33	3,9	<b>0,048</b>
		>30 pmol/mg	22	21	95,45		
	<b>G2M</b>	<12,20	136	121	88,97	5,55	<b>0,018</b>
		>12,20	22	16	72,73		

Tabla 70. Variables con significado pronóstico en análisis univariante (II).

	Variable	n	Supervivencia (%)		Significación estadística		
			n	%	Log Rango	p	
Variables histopatológicas	Grado	1	218	195	89,45	29,97	<0,001
		2	30	23	76,67		
		3	32	19	59,38		
	Grado	1	218	195	89,4%	20,29	<0,001
		2-3	62	42	67,7%		
	Tipo de crecimiento tumoral	focal	121	109	90,08	6,12	0,0134
		difuso	159	128	80,5		
	Infiltración miometrial	endometrio	36	35	97,22	18,36	0,0004
		1/2 interna	119	104	87,39		
		1/2 externa	114	92	80,7		
		serosa	11	6	54,55		
	Infiltración miometrial	<50%	155	139	89,7%	9,02	0,003
		>50%	125	98	78,4%		
	Afectación de cérvix	no afectación	206	185	89,32	21,35	<0,001
		endocérvix	39	29	74,36		
		estroma	35	24	68,57		
	Afectación de cérvix	No	206	184	89,3%	19,66	<0,001
		Sí	74	53	71,6		
	Afectación parametrial	no	263	230	87,45	54,67	<0,001
		sí	15	7	46,67		
Afectación anexial	no	251	221	88,05	24,36	<0,001	
	sí	26	15	57,69			
Afectación ganglionar	no	172	154	89,53	30,55	<0,001	
	sí	17	9	52,94			
Lavado peritoneal	negativo	233	204	87,55	10,21	0,0014	
	positivo	26	17	65,38			
Embolización vascular	no	257	224	87,16	33,04	<0,001	
	sí	23	13	56,52			
Embolización linfática	no	253	225	88,93	78,73	<0,001	
	sí	27	12	44,44			
Estadio	I	180	167	92,78	64,45	<0,001	
	II	39	35	89,74			
	III	58	34	58,62			
	IV	3	1	33,33			
Estadio	I-II	219	202	92,2%	56,09	<0,001	
	III-IV	61	35	57,4%			

Al introducir **todas las variables** que presentan valor pronóstico sobre la supervivencia en análisis univariante, se pone de manifiesto que la **afectación ganglionar** es la única variable que mantiene su significación estadística, mientras que el resto de variables, incluido el estadio, pierden su significación (tabla 71).

**Tabla 71. Análisis multivariante mediante regresión de Cox.**

Variable	Número	Puntuación	Significación estadística (p)
<b>Afectación ganglionar</b>	189	13,22	<b>0,001</b>
<b>Grado de diferenciación</b>	282	0,26	0,61
<b>Tipo de crecimiento</b>	282	0,30	0,58
<b>Afectación miometrial</b>	282	0,57	0,45
<b>Afectación cervical</b>	282	2,24	0,13
<b>Afectación parametrial</b>	282	0,37	0,54
<b>Afectación anexial</b>	282	1,20	0,27
<b>Citología peritoneal</b>	260	1,87	0,17
<b>Embolización vascular</b>	282	0,44	0,50
<b>Embolización linfática</b>	282	0,19	0,65
<b>Estadio</b>	282	2,33	0,12
<b>Edad</b>	282	1,46	0,22
<b>Tiempo en consultar</b>	267	0,22	0,64
<b>CEA</b>	201	0,39	0,53
<b>CA 125</b>	200	1,37	0,24
<b>Hematocrito</b>	277	0,18	0,67
<b>Hemoglobina</b>	277	0,01	0,88
<b>REC</b>	274	0,35	0,35
<b>REN</b>	120	0,90	0,34
<b>G2M</b>	159	0,58	0,45

Se puede concluir, por tanto, que la afectación ganglionar es el único factor independiente encontrado en el presente estudio.

En el grupo de pacientes a las que no se les ha practicado linfadenectomía, y que por tanto se desconoce su estatus ganglionar, el estudio de regresión de Cox mantiene otras variables como factores pronósticos independientes para la supervivencia. Dichas variables son: el **estadio**, el marcador tumoral **CEA**, la presencia de fenómenos de **embolización vascular**, presencia de fenómenos de **embolización linfática**, el **grado** de diferenciación y los receptores hormonales citosólicos (**REC**).

Hemos realizado un análisis con el método de Cox introduciendo sólo las variables **histopatológicas** con significación pronóstica individual sobre la supervivencia, dejando fuera únicamente a la afectación ganglionar. Para ello hemos introducido el estadio, el grado, la afectación cervical, la afectación parametrial, la citología peritoneal, los fenómenos de embolización linfática y vascular, y la infiltración miometrial. En el estadio hemos diferenciado entre estadios precoces y avanzados (I-II vs III-IV). En el grado se ha diferenciado entre bien diferenciados y medianamente o poco diferenciados (grado 1 vs.

grados 2-3). En la afectación cervical se ha diferenciado entre afectación o no del cérvix, independientemente del nivel de infiltración. En la infiltración miometrial se ha diferenciado entre infiltración mayor o menor del 50% del espesor miometrial. El número de casos que se ha podido utilizar para el referido cálculo ha sido de 255. En un primer cálculo se ha dejado fuera el estadio, quedando únicamente como factores pronósticos independientes el grado de diferenciación, la citología peritoneal y la embolización linfática. Al añadir el estadio a dicho análisis, la citología peritoneal pierde significación, manteniéndose como factores pronósticos independientes sobre la supervivencia: el estadio, el grado de diferenciación y la presencia de embolización linfática.

Al añadir la **edad** al modelo de regresión anterior, no se producen modificaciones, manteniéndose nuevamente el estadio, el grado y la presencia de embolización linfática, como únicos valores pronósticos. La edad pierde su significación, por tanto, cuando se analiza conjuntamente con las variables histopatológicas.

Sin embargo, al añadir el **tiempo en consultar** a las variables histopatológicas, se mantienen como factores pronósticos independientes, tanto el tiempo en consultar, como el grado de diferenciación, la afectación parametrial y el estadio.

A continuación, hemos añadido a la población anterior, las variables analíticas con influencia sobre la supervivencia en análisis univariante, como son los marcadores tumorales **CEA** y **CA 125**, y la **hemoglobina** dicotomizada en 12 g/dl. La muestra sobre la que se ha podido aplicar este análisis ha sido de 177 casos. Las variables que han quedado en la ecuación han sido, por parte de las histopatológicas, el **estadio**, y la afectación **parametrial**, mientras que por parte de las variables analíticas, han permanecido el **CEA** y la **hemoglobina**. Han desaparecido de la ecuación el grado de diferenciación y los fenómenos de embolización linfática, que aparecían cuando se estudiaron sólo los factores histopatológicos, mientras que el estadio se mantiene como factor pronóstico independiente, a pesar de añadir dichos parámetros analíticos.

Al añadir al análisis de Cox la variable molecular **REC**, dicotomizada en 30 fmol/mg, se observa cómo mantienen la significación estadística el **estadio**, el **grado** y la **embolización linfática**. El receptor hormonal de estrógenos (REC) pierde su valor como factor pronóstico, por tanto, al analizarlo junto con las variables histopatológicas. En este análisis han entrado un total de 212 casos. De igual manera, al introducir el receptor estrogénico nuclear al análisis de Cox, junto con las variables moleculares, el REN pierde su significación pronóstica sobre la supervivencia. En este caso la población estudiada fue de 112 casos.

Posteriormente se ha introducido la variable molecular **G2M** del ciclo celular valorada mediante citometría de flujo. En este caso se ha estudiado una población de 140 casos, valorando las variables histopatológicas junto a dicha variable molecular en el análisis de regresión de Cox. Nuevamente se observa cómo solo permanecen en la ecuación, como variables pronósticas sobre la supervivencia, las variables histopatológicas. En este caso son el **estadio** y la **afectación parametrial**, las variables que quedan en la ecuación del análisis de regresión de Cox. La variable molecular G2M queda, por tanto, fuera de la ecuación, ya que pierde su significación pronóstica sobre la supervivencia al asociarla, en el análisis multivariante, con las variables histopatológicas.

Dentro de las variables moleculares con significación estadística sobre la supervivencia en análisis univariante se encontraba también la **catepsina D**. Al introducirla en el análisis de Cox junto con las variables histopatológicas, se obtiene una población de estudio de 60 casos. En este caso, también pierde su valor pronóstico la variable molecular, en este caso la catepsina D, manteniéndose tan solo 2 de las variables histopatológicas. Estas variables fueron la presencia de fenómenos de **embolización linfática** y la **citología** positiva del lavado peritoneal.

Hemos establecido otra combinación de variables introduciendo las variables histopatológicas, a excepción de la afectación ganglionar y del estadio. La población resultante ha sido de 255 pacientes, en las que se han obtenido los datos sobre todas las variables de esta combinación. Las variables que forman parte de la ecuación en el análisis de Cox, y que por tanto

mantienen su significación pronóstica sobre la supervivencia, son la embolización linfática, la citología del lavado peritoneal, la afectación anexial y el grado de diferenciación.

## **V. DISCUSIÓN**



## V. DISCUSIÓN.

### 1. VARIABLES CLÍNICAS

#### 1.1. Edad

En cuanto a la **edad** en el momento del diagnóstico, nuestros datos coinciden con la literatura, tanto en el ámbito internacional como nacional. En nuestra población la edad media ha sido de 63.03 años, mientras que en la casuística de la SEGO<sup>15</sup> fue de 64 años, en la de la FIGO de 2001<sup>216</sup> de 62.7 años, y en el Annual Report de la FIGO de 2006<sup>9</sup> de 63.1 años. Tan solo el 5,2% de las pacientes fueron menores de 40 años, similar al 5% de la casuística nacional<sup>15</sup>.

La **edad** avanzada en el momento de diagnóstico, constituye frecuentemente un factor independiente de mal pronóstico<sup>61 69 70</sup> en la literatura. Chan y colaboradores<sup>120</sup>, en un estudio de 27.063 casos de adenocarcinoma de endometrio aseveran que la edad avanzada empeora el pronóstico, tanto en análisis univariante como multivariante. Sin embargo algunos autores no encuentran relaciones entre la edad y la supervivencia, tanto en el análisis univariante<sup>72 73</sup>, como en el multivariante<sup>74</sup>. En nuestro estudio las pacientes menores de 65 años han tenido mejor supervivencia que las mayores de 65 años ( $p=0,048$ ). Por lo tanto, nosotros hemos encontrado que la edad avanzada se comporta como factor pronóstico en análisis univariante, pero pierde significación al efectuar el análisis multivariante junto con otros factores pronósticos.

Generalmente se citan **3 motivos** fundamentales para explicar la asociación entre edad avanzada y mal pronóstico. En primer lugar la asociación existente entre la edad con subtipos histológicos más agresivos<sup>62</sup> y con menor grado de diferenciación<sup>55</sup>; en segundo lugar la asociación entre mayor edad con estadios más avanzados<sup>52</sup> y en tercer lugar la menor posibilidad para llevar a cabo tratamientos agresivos debido a la mayor morbilidad asociada a edades avanzadas<sup>51 73 74</sup>.

Respecto al primer motivo, nosotros también encontramos una correlación significativa entre la edad y el grado histológico, ya que mientras en el grupo de menores de 65 años sólo el 16.8% presentan tumores medianamente o escasamente diferenciados, en el grupo de más de 65 años el porcentaje asciende hasta un 27.8% ( $p=0.025$ ). En este mismo sentido, Shultz y colaboradores<sup>55</sup> no encuentran tumores grado 3 en menores de 50 años, mientras que otros autores no han hallado esta asociación entre grado de diferenciación y edad<sup>56</sup>. Sin embargo, no encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre la edad y el tipo histológico, quizá por el escaso número de pacientes entre los tipos histológicos más agresivos.

En cuanto al segundo motivo, aunque hay un aumento progresivo de la edad media por estadio clínico, no llega a ser estadísticamente significativo, frente a lo que obtienen otros autores<sup>61 107</sup>. Sin embargo, al igual que otros autores<sup>57</sup>, sí que observamos una asociación entre la edad avanzada y una mayor invasión miometrial. Aalders y colaboradores<sup>56</sup> encuentran en menores de 60 años, sólo un 27,9% de carcinomas invasores de más de la mitad del miometrio, frente al 50,8% en mayores de 60 años. Nosotros, de manera similar, en el grupo de pacientes menores de 65 años, tan solo el 38,3% presentaban una infiltración miometrial superior a la mitad del miometrio, mientras que entre las pacientes de mayor edad el porcentaje ascendía a hasta un 52,6%. También Abeler y Kjorstad<sup>59</sup> recogen edades medias significativamente mayores en tumores que invaden más de la mitad del miometrio con relación a los tumores menos invasores, 65 y 57,6 años respectivamente. Nosotros, en la línea de este último autor, observamos una media de 65,26 años entre los tumores más invasores, respecto a los 61,17 años entre los menos invasores ( $p=0,001$ ).

Por último, respecto al tercer punto, relacionado con la posibilidad de llevar a cabo tratamientos más agresivos en pacientes más jóvenes, nosotros no encontramos diferencias significativas, en cuanto al tratamiento practicado en ambos grupos de edad. La única diferencia significativa observada ha sido la mayor frecuencia de tratamiento adyuvante con radioterapia en las pacientes

mayores de 65 años, lo cual está relacionado con la mayor asociación de este grupo de edad con tumores menos diferenciados.

Llama la atención la peor supervivencia descrita por Duska<sup>8</sup> en el grupo de pacientes menores de 40 años, relacionada con subtipos histológicos más agresivos como el seroso papilar y el de células claras. Del mismo modo, nosotros también observamos una baja supervivencia en este grupo de edad (75%), aunque esta diferencia no resulta estadísticamente significativa, dado que, el número de pacientes menores de 45 años de nuestro estudio es bajo, con lo que la prueba no alcanza suficiente potencia estadística.

## 1.2. Menopausia

Respecto al **estado menopáusico**, también coincide con la literatura el hecho de presentarse predominantemente en pacientes menopáusicas (84,4%); en la casuística de la SEGO<sup>15</sup> el 89% de los casos fueron menopáusicas. Con respecto a la supervivencia no alcanzó significación estadística.

## 1.4. Diabetes

El porcentaje de **diabetes** en nuestra población (27%) fue superior al de otras grandes series<sup>59 67 77 79</sup>, que oscilan entre un 5 y un 15%, pero similares a otras series nacionales<sup>217 218</sup>. Esta variable tampoco alcanzó significación estadística en cuanto a la supervivencia.

## 1.5. Sintomatología

La **sintomatología** en el momento del diagnóstico fue similar a la reflejada en la literatura (superior al 90%)<sup>67 79 218</sup>, con un predominio de la metrorragia como motivo de consulta más frecuente (92%). Tampoco alcanzó significación estadística en cuanto a la supervivencia.

## 1.6. Tiempo en consultar

Respecto al **tiempo** transcurrido entre la aparición de los síntomas y la consulta al médico, la mayoría de pacientes acudió en los primeros 6 meses, de manera similar al encontrado por otros autores<sup>57 67</sup>, en los que sólo un 10-25% consultaron una vez trascurridos 6 meses.

La **duración de los síntomas** (tiempo en consultar) es un parámetro poco significativo en el adenocarcinoma de endometrio. Paradójicamente, estableciendo un punto de corte en 6 meses, desde el inicio de los síntomas hasta que se acude al médico, nosotros hemos observado mayor supervivencia actuarial en el grupo de pacientes que tardaban más tiempo en consultar (97,8% vs. 81,9%;  $p=,012$ ). La hipótesis lógica de que, con más duración de la clínica se pudiera producir mayor extensión tumoral, no se aprecia por tanto, en este estudio. No observamos diferencias en cuanto al estadio entre las pacientes que tardan más o menos de 6 meses en consultar. Sí se observa, sin embargo, una correlación entre el tiempo en consultar y la edad, de manera que las pacientes menores de 65 años tardaban una media de 4,45 meses, frente a sólo 3,35 meses de media en las pacientes mayores de 65 años. En el grupo de pacientes menores de 65 años, hasta un 22% de las mismas, tardó más de 6 meses en consultar frente a sólo el 11% de las mayores de 65 años ( $p=0.018$ ). Esta diferencia podría deberse a que, la aparición de una hemorragia posmenopáusica condicionara la visita rápida al especialista, mientras que en pacientes con alteraciones menstruales de la perimenopausia, podría pasar más desapercibida una metrorragia haciendo que se retrasase el diagnóstico. No obstante, no hemos encontrado datos en la literatura que nos aclaren el problema. Sinceramente creemos que se trata de un posible artificio estadístico. Tampoco hubo diferencias en cuanto al grado de diferenciación, por lo que, tampoco se puede suponer que exista una progresión en el grado tumoral a medida que pasa el tiempo.

### 1.7. Paridad

La incidencia de **nuliparidad** es sólo discretamente inferior al 23,2% de media (extremos 23,1-34,7%) que presentan otras series<sup>59 77 79 217 218</sup>, aunque inferior al 45% de Schenker y colaboradores<sup>67</sup>. Esta variable no alcanzó significación estadística, respecto a la supervivencia, en análisis univariante.

## **2. VARIABLES ANALÍTICAS**

### **2.1. Marcadores tumorales**

#### **2.1.1. CEA**

El CEA es un factor pronóstico de forma univariante con fuerte significación estadística. Pacientes con valores superiores a 5 ng/ml tenían una supervivencia actuarial del 57,14% mientras que con valores inferiores a dicha cantidad fue del 87,10% ( $p = 0,0004$ ). Lo podemos atribuir a su correlación con la histología del tumor, un menor grado de diferenciación, un crecimiento difuso del tumor, una mayor embolización vascular y linfática, mayor estadio y mayor número de recidivas. Disaia<sup>219</sup> también relaciona el CEA elevado con los estadios avanzados. Van Nagell<sup>206</sup> observa correlaciones significativas entre los valores pretratamiento con el tamaño uterino, el grado de diferenciación y el estadio.

#### **2.1.2. CA 125**

La supervivencia actuarial de las pacientes con un CA 125 mayor de 24 UI/ml fue del 69,23%, mientras que con cantidades inferiores fue del 92,54% ( $p < 0,001$ ), por lo que tiene un gran valor pronóstico. Lo mismo que en el CEA, el CA 125 se correlacionó con mayor estadio, menor grado de diferenciación, crecimiento difuso, mayor embolización tumoral vascular y linfática. Esta relación con la presencia de parámetros indicadores de la infiltración tumoral, va en la línea de Crombach<sup>202</sup>, que concluye que la liberación de CA 125 a sangre periférica parece depender del crecimiento infiltrativo y de la masa tumoral más que de la concentración tisular local.

Kukura<sup>200</sup> observa también una relación entre niveles elevados, preoperatorios, de CA 125 y mayor invasión miometrial. Marcelo<sup>201</sup>, a su vez, encuentra relación entre niveles elevados de CA 125 con estadio más avanzado, grado de diferenciación y afectación ganglionar, estableciendo por tanto el citado marcador como un factor pronóstico preoperatorio, que podría ayudar al planteamiento terapéutico prequirúrgico.

En nuestro estudio, aunque observamos un mayor porcentaje de afectación ganglionar con niveles de CA 125 >24 UI/mL (17,1% vs. 6,5%), no llegó a alcanzar significación estadística.

## **2.2. Parámetros hematológicos**

### **2.2.1. Hematocrito**

Un hematocrito inferior al 35% preoperatoriamente ensombrece el pronóstico, con una supervivencia actuarial del 71,79%, en contra del 86,67% en las pacientes con un hematocrito superior ( $p = 0,012$ ). La única correlación con otro factor pronóstico que pueda empeorar su valor pronóstico es con el marcador tumoral CA 125: a menor cantidad de hematocrito, mayor cantidad de pacientes con CA 125 elevado (55,6% vs. 29,6%;  $p = 0,008$ ).

### **2.2.2. Hemoglobina**

Al igual que el hematocrito, las pacientes con valores inferiores a 12 g/dl tienen una supervivencia actuarial del 75,86%, contra el 87,04% que tienen las pacientes con cifras superiores ( $p = 0,031$ ).

Hemos observado una correlación entre la **edad** y la anemia, de manera que es más frecuente detectar menores cifras de hematocrito y hemoglobina entre las pacientes más jóvenes. Esta correlación se podría explicar por el tipo de sintomatología que presentan las pacientes en función de la edad. Las pacientes perimenopáusicas y premenopáusicas suelen tener alteraciones menstruales con menorragias e hipermenorreas que fácilmente pueden ocasionar anemia. Por el contrario, las pacientes más mayores, carentes de menstruaciones por menopausia, acuden al ginecólogo en cuanto tienen una hemorragia por escasa que sea, ayudando a que se realice el diagnóstico sin dar tiempo a que se produzca anemia. Como se ha comentado en el punto anterior, se ha observado una correlación entre la edad y el tiempo en consultar de manera que las pacientes por encima de 65 años tardan menos tiempo de media en consultar que las de menor edad (3,8 meses vs. 4,3 meses;  $p=0,029$ ). Sin embargo, al relacionar el tiempo en consultar con el estado menopáusico, no se obtiene significación estadística, a pesar de que las

diferencias son similares (3,83 vs 4,53 meses). Esto se debe a que al dicotomizar los casos en 65 años, obtenemos 141 y 126 casos de cada grupo de edad, mientras que al dicotomizar en función del estado menopáusico, tan solo se presentan 40 casos en el grupo de premenopausia, perdiendo potencia estadística.

### **3. VARIABLES MOLECULARES**

#### **3.1. Receptores hormonales**

Los porcentajes de positividad de **receptores** de estradiol citosólico (REC) se hallan en el rango de valores de otros autores que utilizan una técnica de determinación y valores de corte similares (73-83%)<sup>70 71 127 130</sup>. Del mismo modo la positividad del receptor de estradiol nuclear (REN) es también similar a los resultados de la literatura. En un estudio anterior de nuestro servicio<sup>60</sup> se obtuvo una positividad para los REC citosólicos del 70,8%, y para los RE nucleares del 62,5%, siendo muy similares a las de nuestro trabajo actual con un 71,2% y 57,5% respectivamente.

La valoración de los receptores de estradiol citosólicos (**REC**) es un parámetro con alto valor pronóstico predictivo de la supervivencia. Valores superiores a 30 fmol/mg de proteína obtienen una supervivencia del 90%, mientras que valores inferiores solo alcanzaron una supervivencia del 78,79% ( $p = 0,0076$ ). Los valores altos de estos receptores se correlacionan con un mejor grado de diferenciación y menor profundidad de la invasión del miometrio, al que se observa en la literatura<sup>124</sup>. Respecto al estadio, no logramos obtener significación estadística, al contrario que Kounelis<sup>124</sup>, que observa correlación con bajo grado y estadio precoz en los casos de positividad de los REC. Halperin<sup>131</sup> encuentra una asociación entre la positividad de los receptores estrogénicos con el subtipo histológico, de manera que la observa en la mayoría de los casos bien y moderadamente diferenciados, mientras que en los poco diferenciados y en el subtipo seroso papilar los REC son negativos. Boman<sup>133</sup>, encuentra una correlación entre receptores estrogénicos positivos

con menor fracción de fase S y con euploidia, lo cual nosotros no hemos obtenido, al igual que Geisinger<sup>189</sup>.

Del mismo modo que los receptores de estradiol citosólicos, los nucleares (**REN**) también se relacionan con la supervivencia en análisis univariante. La supervivencia actuarial disminuye desde un 88,41%, en los tumores con > 30 fmol/mg DNA, hasta un 76% en los casos con una concentración menor de receptores nucleares. Las causas son las mismas que para los REC. Sin embargo, tanto los receptores citosólicos de estradiol como los nucleares, pierden significación cuando son sometidos a análisis multivariante junto con las variables histopatológicas. En caso de introducir la afectación ganglionar en el análisis, sólo esta variable tiene influencia sobre la supervivencia, mientras que si se deja fuera del mismo, las únicas tres variables que mantienen su valor pronóstico son el estadio, el grado y la embolización linfática. En cualquiera de los casos los receptores hormonales pierden significación en análisis multivariante. Esto mismo concluyen otros autores como Falcon y colaboradores<sup>134</sup> que, tras análisis multivariante observan los receptores estrogénicos no se comportan como factores pronósticos independientes en el adenocarcinoma de endometrio.

### **3.2. Catepsina D.**

Los valores de catepsina D superiores a 30 pmol/mg de proteína en los adenocarcinomas de endometrio tienen una supervivencia del 95,45% frente al 73,33% de los que tienen cantidades inferiores ( $p = 0,048$ ). La catepsina D ha sido considerada como un factor pronóstico independiente en el adenocarcinoma de endometrio (ACE)<sup>134</sup>, de forma que niveles bajos de la misma se correlacionan con mal pronóstico. En nuestro estudio, la catepsina D se ha visto relacionada con la supervivencia en análisis univariante, coincidiendo en que, valores bajos de la misma se han asociado a peor pronóstico. No obstante, hemos observado que tras análisis multivariante pierde su significación. Ioachim<sup>196</sup>, compara la expresión de la catepsina D entre el ACE y el endometrio normal, observando que la expresión de la

catepsina D fue menor en los ACE. Lo mismo describe Mylonas<sup>197</sup> en su estudio comparativo entre ACE, endometrio normal e hiperplasia adenomatosa atípica.

### 3.3. HER-2/neu

Se observó sobreexpresión del HER-2/neu en 20 casos de los 121 analizados (16.5%). Esta cifra es similar a la encontrada en la literatura que oscila entre el 10 y el 15% de los casos<sup>43</sup>.

No hemos observado que la sobreexpresión de HER-2/neu tenga repercusión sobre la supervivencia. A pesar de que, en el cáncer de mama está bien establecido su papel como factor asociado a mal pronóstico, en el adenocarcinoma de endometrio existe una gran controversia. Son numerosos los autores<sup>144</sup> que defienden su valor pronóstico desfavorable en el ACE, mientras que otros tantos, no menos numerosos, no lo han corroborado<sup>150</sup>, al igual que nosotros.

### 3.4. Ploidía

Respecto al porcentaje de casos con **aneuploidía** obtenido en este trabajo (31.5%), representa un valor intermedio entre las distintas series estudiadas (tabla 71), con unos valores que van desde el 16% de Nagari<sup>140</sup> hasta el 71% de Xue<sup>161</sup>. Las diferencias observadas en la literatura son explicables por las diferentes técnicas utilizadas (tumor en fresco vs. desparafinados), los materiales (tumor obtenido por legrado o de la pieza de histerectomía) y por el número de casos<sup>220</sup>. No obstante, Koss<sup>146</sup> afirma que aunque existen diferencias entre la utilización de muestras en fresco y parafinadas, la correspondencia entre ambas técnicas suele ser bastante buena.

En nuestro trabajo, no hemos encontrado diferencias en los datos de supervivencia entre los tumores anuploides y los euploides. La ploidía se considera un factor pronóstico independiente por la mayoría de autores<sup>176</sup>. Sólo algunos pocos no lo consideran un factor pronóstico independiente. Falcon<sup>134</sup>

relaciona la aneuploidía con la supervivencia en análisis univariante, pero al analizarlo en análisis multivariante con otros factores moleculares e histopatológicos pierde significación. De igual forma, Nagari<sup>140</sup>, encuentra diferencias significativas en la supervivencia tras análisis univariante, pero de nuevo pierde significación en análisis multivariante. Dicho autor relaciona la aneuploidía con estadios más avanzados. No sabemos el motivo por el cual en nuestro estudio no se relaciona con la supervivencia, ni siquiera en análisis univariante como la mayoría de autores.

**Tabla 72. Porcentaje de tumores aneuploides en diferentes series de adenocarcinoma de endometrio.**

Autor	Número de casos	Aneuploides (%)
Xue <sup>161</sup>	100	71,0
Mariani <sup>188</sup>	68	48,0
Dyas <sup>174</sup>	121	44,6
Shimizu <sup>160</sup>	51	39,2
Köhler <sup>157</sup>	48	33,0
<b>Hospital La Fe</b>	<b>162</b>	<b>31,5</b>
Takahashi <sup>221</sup>	31	28,7
Ikeda <sup>181</sup>	76	24,0
Köhler <sup>158</sup>	48	20,8
Nagari <sup>140</sup>	64	16,0

### **3.5. Fracción de fase S (FFS).**

La media observada de FFS ha sido 11,44%. Xue<sup>161</sup> encuentra una media de 13,4% entre las supervivientes y 17% entre las que fallecen. Dicho autor, al dicotomizar los casos según presenten cifras inferiores o superiores a 17%, obtiene diferencias de supervivencia de 50,4% a 79,1% a los 5 años. Jacobsen<sup>162</sup>, por su parte, estableciendo un punto de corte en 15%, observa una relación significativa con el subtipo histológico y con el grado de diferenciación, aunque no con el estadio ni con la profundidad de invasión miometrial. En nuestro estudio no hemos encontrado relaciones entre la FFS y la supervivencia a pesar de utilizar distintos puntos de corte utilizados en la literatura.

### **3.6. G2M e índice proliferativo.**

El conjunto de células en fase S y G2M (síntesis y mitosis) ha sido utilizado como otra medida de la proliferación celular, el llamado índice proliferativo. Diversos autores han asociado el índice proliferativo con aumento de las recurrencias y disminución de la supervivencia<sup>150</sup>. Podratz<sup>42</sup>, observa que los casos con un índice proliferativo >14% presentaban un alto porcentaje de recurrencias y muertes. En nuestro caso, el índice proliferativo no ha mostrado relación con la supervivencia, tampoco al tomar como punto de corte el 14%. Sin embargo, la fracción G2M ha presentado mayores cifras de supervivencia con valores de G2M <12,2%, respecto a valores superiores a dicha cifra (88,97% vs. 72,73%, p=0,018). Geisinger<sup>189</sup> observa relaciones entre el índice proliferativo y el grado de diferenciación. Por nuestra parte, el índice proliferativo no ha mostrado relación con el grado de diferenciación, aunque hemos encontrado que con niveles de G2M >12,2%, tan solo el 54,5% fueron tumores bien diferenciados, mientras que con valores inferiores el porcentaje ascendía hasta el 83,2% de los casos (p=0,002). En nuestro estudio, sólo la fase G2M presenta valor pronóstico sobre la supervivencia en análisis univariante, aunque no el índice proliferativo, pero lo pierde tras análisis multivariante. Podratz<sup>42</sup>, observa que el índice proliferativo se comporta como factor pronóstico independiente tras análisis multivariable, mientras que

Nagari<sup>140</sup> encuentra que, el índice proliferativo pierde su independencia como factor pronóstico en el adenocarcinoma de endometrio.

### **3.7. Proteína p53.**

Generalmente, la literatura reconoce el gen supresor tumoral p53 como un factor pronóstico importante<sup>47</sup>, con pocas excepciones<sup>139</sup>. En nuestro caso no hemos evidenciado ninguna relación con la supervivencia. Diversos autores han relacionado la inmunorreactividad del p53 con histología no endometriode<sup>131</sup>. En este sentido, Halperin<sup>131</sup>, observa una mayor incidencia de alta inmunorreactividad del p53 el subtipo papilar seroso, frente al endometriode. Incluso dentro del endometriode, observa una mayor inmunorreactividad entre los tumores poco diferenciados. Nosotros, sin embargo, no hemos encontrado ninguna con la histología ni con el grado de diferenciación. Otros autores relacionan el aumento de la expresión de la proteína p53 con estadio más avanzado<sup>151</sup>, aunque Nielsen<sup>193</sup>, al igual que nosotros, no encuentra asociación ni con el grado ni con el estadio.

## **4. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS Y ESTADIO**

### **4.1. Estadio**

La distribución por **estadios** de la población estudiada fue del 64.2%, 13.8%, 20.9% y 1.1% entre los estadios I, II, III y IV respectivamente. El porcentaje de casos en estadio I fue inferior, por tanto, a la mayoría de autores (tabla 73), pero muy similar a las 2 encuestas realizadas por Herruzo y colaboradores para la SEGO<sup>14</sup>. En cambio, la cifra de casos en estadio III supone la mayor de todas las series. Por otra parte, las cifras de los casos en estadios II y IV se acercan más a la media de las grandes series. Hay que tener en cuenta que los casos analizados en el presente trabajo no corresponden al total de casos de adenocarcinoma de endometrio tratados en nuestro hospital, en dicho tiempo, sino aquellos en los que se tomaron muestras para análisis de factores biológicos. Tomando como referencia un trabajo anterior de nuestro servicio<sup>60</sup>, sobre 567 casos consecutivos de adenocarcinoma de endometrio, la distribución por estadios fue de 62,6%, 24,3%, 8,3% y 4,8% respectivamente. Igualmente presentaba una cifra baja de estadios I en beneficio del estadio II, al igual que la casuística de Abeler<sup>59</sup>. Aunque no podemos deducir la razón de estas discrepancias con el resto de series, es razonable pensar que puedan deberse, al menos en parte, a los diferentes criterios utilizados en la valoración del material de legrado fraccionado. Silverberg<sup>222</sup> analiza los problemas existentes en el diagnóstico diferencial entre hiperplasia y adenocarcinoma endometriode bien diferenciado, el cual resulta complicado no sólo por la semejanza de ambas lesiones, sino también por la tendencia al sobrediagnóstico, sobre todo de hiperplasia, en el terreno de los pólipos, endometritis, artefactos e incluso en endometrio cíclico normal. Del mismo modo, la hiperplasia también puede ser sobrediagnosticada cuando existen cambios metaplásicos en la hiperplasia compleja sin atipia<sup>222</sup>. Otra posible causa es el diferente porcentaje de linfadenectomías practicadas. Mientras que en la casuística de Chan<sup>120</sup> tan sólo al 31,3% de los casos se les practicó linfadenectomía, en la nuestra se llevó a cabo en el 67% de los casos. De hecho, en el estudio de Chan<sup>120</sup>, el porcentaje de casos en estadio III casi se triplica en caso de realizar la linfadenectomía, pasando de un 3,5% de los

casos hasta un 9,9%, mientras que el porcentaje de casos catalogados como estadio I disminuye desde un 84,2% hasta un 73,0% respectivamente. Nosotros, sin embargo, no hemos obtenido diferencias en la distribución por estadios entre la realización de linfadenectomía y la omisión de la misma ( $p=0,57$ ) (tabla 74).

**Tabla 73. Distribución por estadios en el adenocarcinoma de endometrio según las series seleccionadas de la literatura.**

Autor	n	Estadios (%)			
		I	II	III	IV
Grimshaw <sup>223</sup>	688	92,2	5,6	0,3	0,3
Connelly <sup>77</sup>	895	90,1	3,4	3,8	1,9
Burke <sup>61</sup>	540	84,0	11,0	3,0	2,0
Poulsen <sup>74</sup>	1.005	83,6	6,2	4,6	2,8
Chan <sup>120</sup>	39.396	80,69	7,7	5,5	6,1
Kaupila <sup>79</sup>	1.113	75,8	16,8	5,6	1,8
Morrow <sup>224</sup>	17.021	74,4	12,8	9,4	3,4
Kleine <sup>225</sup>	1.221	72,6	14,7	9,3	3,4
Bernard <sup>72</sup>	102	72,5	4,9	14,1	6,8
Annual Report de 1992 <sup>53</sup>	10.109	70,2	17,8	8,1	3,6
Annual Report de 2006 <sup>9</sup>	7.589	70,0	12,8	13,8	3,4
Abeler <sup>59</sup>	1.974	69,0	23,0	5,0	3,0
Díez <sup>226</sup>	136	67,6	18,4	13,2	0,7
Herruzo <sup>14</sup>	1.077	65,1	11,0	10,1	2,7
<b>Hospital La Fe</b>	<b>282</b>	<b>64,2</b>	<b>13,8</b>	<b>20,9</b>	<b>1,1</b>

**Tabla 74. Relación entre el estadio y la realización de linfadenectomía ( $p=0,57$ ).**

	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
<b>No linfadenectomía</b>	55 (61,1%)	13 (14,4%)	20 (22,2%)	2 (2,2%)
<b>Linfadenectomía</b>	124 (65,6%)	26 (13,8%)	38 (20,1%)	1 (0,5%)
<b>Total</b>	179 (64,2%)	39 (14,0%)	58 (20,8%)	3 (1,1%)

Respecto a la distribución por **estadios**, se observa una supervivencia actuarial del 92,78%, 89,74%, 58,62% y 33,33% entre los estadios I-IV. Entre los 2 primeros estadios obtenemos, por tanto, muy pocas diferencias de supervivencia. Por este motivo hemos hecho los análisis de correlaciones dicotomizando entre estadios I-II y III-IV. En cuanto a la supervivencia tan alta, observada en nuestro material para el estadio IV, no es relevante ya que tan solo tenemos 3 casos en dicho estadio, lo cual resta valor estadístico al dato. Las cifras de supervivencia a 5 años fueron del 93,12%, 87,95%, 61,01% y 33,33% respectivamente entre los estadios I al IV. Estas cifras son algo mejores a las presentadas en el Annual Report de 1992<sup>53</sup>(85,3%, 70,2%, 49,2%, 18,7%) y por Abeler<sup>59</sup> (83,3%, 75,4%, 41,5%, 26,3%). Sin embargo los resultados son similares a los publicados por la FIGO en el Annual Report de 2006<sup>9</sup> (89,6%, 78,3%, 61,9% y 21,1%) (tabla 75). La serie de Bamert<sup>227</sup> coincide en los resultados de supervivencia para el estadio I (90%), aunque las de los estadios III (40%) y IV (5%) son peores.

**Tabla 75. Supervivencia a 5 años por estadios (%).**

Autores	Pacientes (n)	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
FIGO Annual Report de 1992 <sup>53</sup>	10.109	85,3%	70,2%	49,2%	18,7%
FIGO Annual report 2006 <sup>9</sup>	7589	89,6%	78,3%	61,9%	21,1%
<b>Hospital La Fe</b>	<b>282</b>	<b>93,12%</b>	<b>87,95%</b>	<b>61,01%</b>	<b>33,33%</b>

Chan y colaboradores<sup>120</sup> observan que la realización de linfadenectomía se asocia a una mayor supervivencia en los estadios II-IV. Sin embargo, Kitchener<sup>119</sup>, en el único ensayo randomizado publicado hasta la fecha que incluye 1.408 pacientes, no encuentra diferencias significativas en la

supervivencia global entre pacientes con y sin linfadenectomía. En nuestro estudio sólo observamos un incremento de la supervivencia en el estadio III, aumentando desde un 31% hasta un 77% de los casos ( $p<0,001$ ), en las pacientes a las que se les ha practicado linfadenectomía (tabla 76). Sin embargo, la linfadenectomía no modifica la supervivencia global, de manera significativa, cuando no diferenciamos por estadios.

**Tabla 76. Supervivencia por estadios en función de la linfadenectomía.**

Autores	Pacientes	Linfadenectomía	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
<b>Chan<sup>120</sup></b>	27.063	No linfadenectomía	96,5%	<b>82,2%</b>	<b>63,1%</b>	<b>26,9%</b>
	12.333	Linfadenectomía	95,4%	<b>90,4%</b>	<b>73,8%</b>	<b>53,3%</b>
			$p>0,05$	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>Hospital La Fe</b>	88	No linfadenectomía	98%	90%	<b>31%</b>	50%
	189	Linfadenectomía	91%	87%	<b>77%</b>	0%
			$p=0,25$	$p=0,79$	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	$p=0,16$

#### **4.2. Tipo de crecimiento: focal o difuso**

Por lo que respecta al tipo de crecimiento tumoral, **focal o difuso**, la localización difusa del tumor es algo menos frecuente en nuestro trabajo (57.1%) que en el estudio de López-Fernández y colaboradores<sup>101</sup> (65%). Quizá, el reducido número de casos de esta última serie, tan solo 82, y los criterios diagnósticos relativamente imprecisos podrían explicar esta diferencia.

El tipo de **crecimiento difuso** presenta peor supervivencia (80,50%) que el polipoideo o focal (90,08%) en coincidencia con otros trabajos de la literatura<sup>99</sup>. Así mismo, el tipo de crecimiento se asocia a otros factores de mal pronóstico como CA 125 y CA 19.9 elevados, mayor fracción de fase S, mayor estadio y peor grado de diferenciación.

### 4.3. Patología uterina asociada

La patología uterina más frecuentemente encontrada fue la de los miomas, en un 22.5% de los casos, porcentaje inferior a la que presentan otras dos grandes series<sup>77 79</sup> analizadas, que llegan al 40%.

Otros autores, como Wells y colaboradores<sup>76</sup>, observan un aumento de la supervivencia entre las pacientes que presentan patología uterina asociada, ya sean miomas, adenomiosis, pólipos cervicales o pólipos endometriales. Nosotros, sin embargo no hemos encontrado ninguna relación con la supervivencia en ninguna de las patologías citadas, aunque en un trabajo anterior de nuestro servicio sí que existía<sup>60</sup>.

### 4.4. Tipo histológico

En cuanto al **tipo histológico**, obtenemos una mayoría de adenocarcinomas endometrioides, con sus distintas variedades, en el 87,3% de los casos, seguido del papilar en el 6,7%, el mixto con el 3,2%, el de células claras en el 0,7% de los casos y el papilar seroso también con el 0,7% de los casos. Estos porcentajes coinciden, en un término medio, con los encontrados en la literatura, ya que en las distintas grandes series analizadas<sup>59 68 72 87 106</sup> el porcentaje de adenocarcinoma endometrioide oscila entre un 80,3 y un 99,2%, el subtipo papilar seroso entre un 1,1 y un 8,1%, y el de células claras entre un 0,4 y un 5,7%. No obstante, el hecho de aparecer series con porcentajes tan altos de adenocarcinoma de tipo endometrioide hace pensar una vez más en el problema del sobrediagnóstico y a la posible inclusión de hiperplasias en este apartado, por lo que surge la necesidad de revisar los criterios diagnósticos para poder realizar comparaciones de resultados.

Respecto al estudio de los **subtipos histológicos**, los adenocarcinomas papilares presentan en este trabajo el problema de la falta de definición diagnóstica del elemento seroso, lo que prácticamente hace los resultados no comparables con los de la literatura. Si verdaderamente se da una variante (villoglandular) menos agresiva, o si nos hallamos ante otro espectro evolutivo de una misma variante arquitectónica con progresiva desdiferenciación celular, el caso es que con los resultados de este estudio, sólo podemos afirmar que, el

subtipo informado como papilar se trata de un tumor con mejor pronóstico que el adenocarcinoma endometriode, por presentar una supervivencia actuarial significativamente mejor. Sin embargo el subtipo informado como papilar seroso, es tan infrecuente en nuestro trabajo, con tan solo 2 casos (0,7%) que no se puede hacer comparaciones estadísticas, aunque cabe decir que sobrevivió uno de los dos casos. Los carcinomas de células claras son también poco comparables por su escaso número al igual que el papilar seroso, también con tan sólo 2 casos (0,7% del total de casos del estudio).

El tipo histológico constituye, por tanto, un factor pronóstico de valor dudoso en estudios retrospectivos si no se revisa el material anatomopatológico y sobre todo por la escasez de los casos considerados desfavorables. En el presente trabajo el subtipo histológico adenoescamoso, con 16 casos, de los que sobreviven el 62,50%, representa un subgrupo con peor supervivencia que el adenocarcinoma endometriode. Esta situación se observa en otros autores<sup>228</sup>, aunque para otros no presenta diferencias de supervivencia con el resto de adenocarcinomas de tipo endometriode<sup>229</sup>. Todas estas discrepancias ponen de relieve, en primer lugar, la necesidad de revisar el material anatomopatológico para conseguir una máxima exactitud en el diagnóstico.

#### **4.5. Grado de diferenciación**

Respecto al **grado de diferenciación** presentamos una distribución distinta a la mayoría de series estudiadas, sobre todo en los grados 1 y 2 (tabla 77). El 78% de las pacientes de nuestro material presentan grado 1, porcentaje muy superior al del resto de series<sup>53 59 61 72 74 77 79 224 226</sup>, que oscilan entre un 29,9% y un 66%. Al mismo tiempo, el porcentaje de 10,6% que obtenemos con grado 2 es el más bajo de las series estudiadas, que oscilan entre un 20% de Burke<sup>61</sup> y un 58,8% de Díez<sup>226</sup>. Sin embargo el porcentaje de grado 3 de nuestro estudio (11,3% de los casos), se asemeja a algunas series como la de Conelly<sup>77</sup> con un 11,3%, la de Burke<sup>61</sup> con un 12%, la de Bernard<sup>72</sup> con un 8,0%, y resulta significativamente superior a la de Díez<sup>226</sup> con un 6,6% de casos con grado 2. Sin embargo, el resto de series presentan porcentajes bastante superiores de casos con **grado 3**, como la de Morrow, que con una

muestra de 1.284 pacientes obtiene un 23% con dicho grado de diferenciación, la de Kauppila<sup>79</sup> con un 18% (n = 1.113), la de Abeler<sup>59</sup> con un 26,8% (n = 1.566) o el Annual Report de la FIGO de 2006<sup>9</sup> sobre pacientes tratadas entre 1999 y 2001 (n = 8.110) con un 19,58% de pacientes con grado 3. Chan<sup>120</sup>, entre 39.396 casos, tiene un 43,3% de grado 1, un 34,9% grado 2 y 16,9% grado 3 (4,9% desconocido). En un trabajo anterior de nuestro servicio<sup>60</sup> llevado a cabo sobre casos consecutivos la distribución por grados fue del 70,8, 16,6 y 12,6 respectivamente, bastante similar a la nuestra, aunque con un porcentaje algo mayor de casos con grado 2.

**Tabla 77. Distribución porcentual según el grado de diferenciación en diversas series seleccionadas de la literatura.**

Primer autor	Casos	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Díez <sup>226</sup>	136	26,5	58,8	6,6
Abeler <sup>59</sup>	1.566	29,9	43,2	26,8
Annual Report <sup>9</sup>	8.110	39,37	41,06	19,58
Bernard <sup>72</sup>	102	42,0	41,0	8,0
Morrow <sup>224</sup>	1.284	42,6	34,3	23,0
Annual Report <sup>53</sup>	7.531	47,0	36,5	16,5
Poulsen <sup>74</sup>	1.005	47,2	22,9	14,5
Kauppila <sup>79</sup>	1.113	54,4	23,0	18,0
Conelly <sup>77</sup>	895	56,1	32,6	11,3
Burke <sup>61</sup>	560	66,0	20,0	12,0
Chan <sup>120</sup>	39.396	43,3	34,9	16,9
<b>Hospital La Fe</b>	<b>282</b>	<b>78,0</b>	<b>10,6</b>	<b>11,3</b>

No podemos explicar la razón por la cual, en nuestro material de estudio existe un mayor porcentaje de casos con tumores bien diferenciados (grado 1) y un significativo menor porcentaje con menor grado de diferenciación, sobre todo, grado 2, que es el grado en el que mayores diferencias se observan.

Podría pensarse que pudiera existir un sobrediagnóstico de casos de hiperplasia endometrial atípica diagnosticados como adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado. Por una parte esto llevaría a un aumento del porcentaje de casos en estadio IA, que sin embargo no está aumentado en

nuestro trabajo, ya que como se ha mencionado antes el porcentaje de casos en estadio I se sitúa entre los más bajos de la literatura. Por otra parte, dicho sobrediagnóstico explicaría la mayor supervivencia observada entre los tumores bien diferenciados, a la vez que justificaría el mayor porcentaje de tumores grado 1, respecto a los tumores grado 2 y 3, que encontramos en nuestro material.

De igual forma, si el motivo de que entre nuestra casuística existan tantos casos bien diferenciados (grado 1), fuera la subestimación diagnóstica del grado, incluyendo como grado 1 casos que debieran haber sido diagnosticados como grado 2, cabría pensar que los tumores diagnosticados como grado 1, deberían presentar una supervivencia inferior a la habitual, intermedia entre los grado 1 y 2 de otras series. Sin embargo la **supervivencia actuarial**, observada en función del **grado** de diferenciación, fue del 89.45%, 76.67% y 59.38%, según se trate de bien diferenciados, moderadamente o poco diferenciados ( $p < 0.0001$ ). Si comparamos estas cifras con las publicadas por la FIGO (grado 1: 79,8%; grado 2: 73,0% y 57,9%) vemos como la supervivencia en los grados 2 y 3 es muy similar a la de nuestro trabajo, mientras que nuestras pacientes con grado 1 de diferenciación presentan una supervivencia significativamente mayor. Este dato no apoyaría, teóricamente, la posibilidad de tener una subestimación diagnóstica del grado de diferenciación entre los casos catalogados como bien diferenciados, ya que incluso la supervivencia es mayor a la de la publicada por la FIGO.

Cabe señalar la dificultad que en ocasiones se presenta en el diagnóstico diferencial entre hiperplasia endometrial atípica y adenocarcinoma endometriode bien diferenciado. Algunos autores han tratado de minimizar este problema aplicando técnicas de biología molecular en el estudio de casos difíciles. En este sentido, Biesterfeld<sup>230</sup>, tras estudiar un grupo de casos de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma endometriode, mediante de citometría de flujo, concluye que, el análisis de DNA mediante citometría de flujo de células individuales es una herramienta fuertemente relevante en el diagnóstico diferencial de las lesiones endometriales y podría ser utilizado

como método diagnóstico complementario, especialmente en los casos histomorfológicamente difíciles.

El **grado de diferenciación** se correlaciona con la supervivencia en análisis univariante, 89,45%, 76,67% y 59,38%, según se trate de grado 1, 2 y 3 respectivamente. Hemos analizado la supervivencia por grados de diferenciación en función de la realización o no de linfadenectomía. Sólo hemos obtenido diferencias significativas en el grado 3, en el que la supervivencia actuarial es mayor en el caso de haber realizado linfadenectomía, observando un aumento de la supervivencia desde un 36,4% hasta un 75,0% ( $p=0,018$ ). Coincidimos con la casuística de Chan<sup>120</sup>, el cual también encuentra diferencias significativas en la supervivencia de los grado 3 en función de la realización o no de linfadenectomía. Este autor observa un aumento de la supervivencia entre las pacientes con grado 3 a las que se les practica linfadenectomía, 78,7% frente a 64,9% ( $p<0,0001$ ) (tabla 78).

**Tabla 78. Supervivencia actuarial por grados de diferenciación en función de la realización o no de linfadenectomía.**

Autores	Pacientes	Linfadenectomía	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Chan <sup>120</sup>	27.063	No linfadenectomía	98,0%	92,2%	<b>64,9%</b>
	12.333	Linfadenectomía	97,7%	91,9%	<b>78,7%</b>
			$p= 0,13$	$p=0,61$	<b><math>p&lt;0,0001</math></b>
Hospital La Fe	88	No linfadenectomía	91,3%	62,5%	<b>36,4%</b>
	189	Linfadenectomía	88,5%	81,0%	<b>75,0%</b>
			$p= 0,76$	$p=0,32$	<b><math>p=0,018</math></b>

El grado de diferenciación presenta las correlaciones esperadas según los estudios revisados de la literatura, con la edad, el marcador tumoral CA 125, los niveles de receptores estrogénicos (REN y REC), el tipo histológico, el tipo de crecimiento tumoral, el nivel de infiltración miometrial, y el resto de variables histopatológicas como afectación de cérvix, afectación parametrial, citología peritoneal positiva, presencia de fenómenos de embolización vascular

y linfática, así como con el estadio. Sin embargo la relación observada con el oncogen p53 es contraria a la observada generalmente en la literatura. Diversos autores han hallado una correlación entre la presencia de sobreexpresión del p53 y tumores menos diferenciados<sup>124 131 191 192</sup>, sobre todo con grado 3. Sin embargo, nosotros encontramos una correlación significativa pero en sentido contrario, de manera que obtenemos una sobreexpresión de la p 53 en el 68,7% de los tumores grado 1, frente a solo el 30% de los tumores grado 2-3. No encontramos respuesta a este resultado paradójico, aparte de que la expresión del oncogen p53 no reveló ningún valor pronóstico sobre la supervivencia actuarial.

#### **4.6. Invasión miometrial**

En cuanto a la **invasión miometrial**, nuestros resultados varían con los encontrados en la literatura. La afectación sólo endometrial, presente en el 12,8% de los casos, es muy similar a los autores revisados<sup>38 74 98 227</sup>. Sin embargo, encontramos una invasión mayor del 50% en el 45% de los casos, porcentaje superior al resto de series estudiadas de la literatura<sup>56 59 227</sup>. Aalders<sup>56</sup> sólo obtiene un 34,4% de casos con infiltración superior a la mitad del espesor endometrial; Abeler<sup>59</sup> tan solo el 25,1%, mientras que Bernard<sup>72</sup>, con el 37,6%, se acerca algo más a nuestros resultados. No encontramos explicación al mayor porcentaje de tumores con infiltración mayor al 50% del espesor miometrial que presenta nuestro estudio.

La invasión miometrial se relaciona con la **supervivencia** de manera significativa en forma de gradiente, con un 97,06%, 87,39%, 81,08% y 54,55% en función de que el tumor se halle circunscrito al endometrio, que infiltre menos o más de la mitad del espesor miometrial, o llegue hasta la serosa uterina, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Como se puede observar, se produce un salto importante en cuanto al porcentaje de supervivencia entre la infiltración de la mitad externa del espesor miometrial y la afectación de la serosa. Este salto es mayor que el observado entre los otros niveles consecutivos de infiltración miometrial, al igual que observan Abeler y colaboradores<sup>59</sup>. Este dato coincide con el valor que se le da en el actual sistema de estadiaje de la FIGO a la

afectación de la serosa uterina, ya que se la incluye en el estadio III, a diferencia de los estadios I, en los que se encuentran los niveles de infiltración miometrial inferiores. Cabe destacar que no hemos encontrado diferencias significativas de supervivencia entre los casos con tumor limitado al endometrio y los casos con invasión miometrial inferior a la mitad de su espesor.

La profundidad de invasión miometrial se **correlaciona**, a su vez, con los niveles de marcadores tumorales (CEA, CA 125 y CA 19.9). Con el nivel de receptores estrogénicos se correlaciona de manera inversamente proporcional. La invasión miometrial se correlaciona, asimismo, con el grado de diferenciación, al igual que la gran mayoría de estudios de la literatura<sup>98 102</sup>. En nuestro trabajo el porcentaje de tumores bien diferenciados disminuye del 83,2% al 71,7% en caso de que la invasión miometrial supere la mitad de su espesor ( $p=0,02$ ). También se relaciona con el tipo de crecimiento difuso y con prácticamente todos los parámetros histológicos y con el estadio (además del estadio I lógicamente), pero con la excepción de la citología del lavado peritoneal. Sin embargo, en la literatura también se observa una asociación entre la presencia de mayor invasión miometrial con citología peritoneal positiva<sup>175</sup>. Se observa una correlación significativa con la presencia de fenómenos de embolización vascular y linfática, pasando del 2,6% al 15% de presencia de dichos fenómenos en función de que exista una invasión menor o mayor al 50% del espesor miometrial, resultados comparables a los de la literatura<sup>56 59 64</sup>. No se observa, sin embargo, ninguna asociación con la presencia de patología uterina asociada, como miomas, al igual que otros autores como Beckner<sup>80 175</sup> y a diferencia de Kauppila<sup>79 175</sup>. Este último observa una asociación entre la presencia de patología benigna, como miomas, y ausencia de factores de mayor virulencia tumoral, entre otros la mayor infiltración miometrial, así como con mejor supervivencia, cosa que no observamos nosotros. Aunque en un estudio anterior sí que lo pudimos observar<sup>60</sup>. Por otra parte, aunque se observa una correlación con varios factores moleculares, como la sobreexpresión del oncogen p53, el oncogén HER-2/neu, la fracción de fase S y la ploidía, con ninguno de ellos alcanza significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes en los que se ha podido determinar cada uno de ellos. Zaino<sup>175</sup>, sin embargo,

observa una correlación entre la invasión miometrial y la ploidía, siendo la invasión miometrial el único parámetro histológico con el que encuentra una asociación estadísticamente significativa la aneuploidía. Del mismo modo, Heffner<sup>151</sup> encuentra una relación entre mayor invasión miometrial y presencia de sobreexpresión del oncogen p53. Por su parte, Jacobsen<sup>162</sup>, al igual que nosotros, no obtiene una correlación significativa entre grado de invasión miometrial y fracción de fase S elevada, pero a diferencia de otros autores como Xue<sup>161</sup> que sí obtienen dicha correlación.

Al someter la invasión miometrial a análisis multivariante ha perdido su valor como factor pronóstico independiente, tanto al analizar los factores histopatológicos, a excepción del estadio y de la afectación ganglionar, como al añadir dichas variables. Otros autores, sin embargo, encuentran que la invasión miometrial se comporta como un factor de riesgo independiente<sup>90</sup>.

#### **4.7. Embolización vascular y linfática**

La incidencia de fenómenos de **embolización vascular y linfática** son similares o discretamente superiores a los encontrados en la literatura. Nosotros encontramos un 8,2% de casos con fenómenos de embolización linfovascular, mientras que Abeler<sup>59</sup> obtiene un 4,3%. Solo Silverberg<sup>228</sup> obtiene porcentajes claramente superiores de dicho fenómeno (28% de los casos). En un trabajo anterior de nuestro servicio<sup>60</sup>, se observaban fenómenos de embolización linfovascular en el 22,7% de los casos si se tenía en cuenta solo los casos en los que se hacía referencia a la presencia o ausencia de dichos fenómenos en el informe de anatomía patológica. Sin embargo cuando se consideraban como negativos los casos en los que no se hacía mención a dicho fenómeno, la cifra disminuía al 8,1% de los casos. Esta podría ser una causa influyente en las discrepancias observadas en la literatura.

Los fenómenos de **embolización vascular y linfática** han presentado cifras muy similares entre sí por lo que se refiere a su correlación con la supervivencia y a las asociaciones con el resto de variables. Dichas cifras son similares a las encontradas en la literatura. La supervivencia se reduce de manera significativa del 87,16% al 56,52% en presencia de fenómenos de

embolización vascular. Se correlaciona con los niveles de marcadores tumorales (CEA, CA 125, CA 19.9), con los receptores de estrógenos de manera inversamente proporcional, con el grado de diferenciación, con el tipo de crecimiento difuso, el grado de infiltración miometrial, y el resto de parámetros histológicos que forman parte del estadiaje, así como con la presencia de recidivas, con cifras similares a las de Abeler y colaboradores<sup>59</sup>. Dicho autor encuentra unas cifras de supervivencia a los 5 años del 88,6% en ausencia de fenómenos de embolización linfovascular y del 66,5% en presencia de dichos fenómenos. A los 10 años observa una supervivencia del 71,4% y del 55,2% respectivamente, en ausencia y en presencia de dicho fenómeno. Al analizar los fenómenos de embolización vascular y linfática de forma multivariante con el resto de factores histopatológicos pierden su valor como factores pronósticos independientes, a diferencia de otros autores con los que se comportan como factores pronósticos independientes para recurrencia y muerte en cualquier tipo histológico de los cánceres de endometrio<sup>64</sup>. Sin embargo, dejando fuera del análisis la afectación ganglionar, permanece como factor pronóstico independiente la embolización linfática, junto con el estadio y el grado de diferenciación.

#### **4.8. Afectación anexial**

La **afectación anexial** en conjunto es escasa (9,3%), lo que concuerda con datos de series similares de la literatura<sup>59 74</sup>. Estos autores observan afectación anexial en el 3,6-10,9% de casos.

La afectación anexial representa un factor de mal pronóstico, de manera que la supervivencia disminuye significativamente, pasando de un 88.05% en ausencia de dicha afectación, a un 57.69% en presencia de la misma. Estos datos son algo inferiores a otras series de la literatura como La Vecchia<sup>231</sup> con un 67,5% de supervivencia a los 10 años, pero superiores a otros autores como Poulsen con un 44% de supervivencia.

Curiosamente se observa que se realizan más linfadenectomías entre las pacientes que están libres de afectación anexial (70.1%) que entre las que presentan afectación anexial (46.2%) con un nivel de significación  $p=0.013$ .

Una posible explicación a esta circunstancia puede ser que, al observar una afectación macroscópica anexial durante el acto quirúrgico, el médico desestime la realización de linfadenectomía en algunos casos, por el hecho de presentar ya un estadio III, que no modificaría prácticamente el tratamiento adyuvante posterior, además de que aumentaría la morbilidad. Hemos observado también, que la afectación ganglionar es más frecuente cuando existe afectación anexial, aumentando de un 6,8% a un 33.3% de los casos ( $p=0,001$ ).

#### **4.9. Citología peritoneal**

La positividad de la **citología peritoneal**, presente en el 10% de los 260 casos en los que se practicó, se acerca a la incidencia media observada en la literatura del 12,4%<sup>232</sup>. No obstante, las cifras oscilan entre un 6,3%<sup>223</sup> y un 21%<sup>233</sup>. Esta variabilidad puede deberse a las diferencias existentes en las metodologías de recogida y procesado del material en los citados estudios.

Existe controversia en la literatura sobre el valor pronóstico independiente de la citología peritoneal. De hecho, el origen fisiopatológico de las células tumorales en la cavidad abdominal no está del todo claro, sobre todo cuando no existe una afectación macroscópica de las estructuras vecinas. Kadar y colaboradores<sup>96</sup> observan que la citología peritoneal positiva no tiene valor pronóstico cuando el tumor se halla circunscrito al útero, probablemente porque dichas células no tengan capacidad para metastatizar, de modo que, sólo tiene valor pronóstico cuando existe simultáneamente afectación anexial, ganglionar o peritoneal. Nosotros obtenemos que la citología peritoneal se relaciona con la supervivencia en análisis univariante ( $p=0,0014$ ), perdiendo su valor pronóstico en análisis multivariante cuando se introduce el estadio o la afectación ganglionar. Observamos una reducción de la supervivencia cuando los casos que presentan afectación anexial asocian citología peritoneal positiva pero, dado el escaso número de casos que presentan simultáneamente afectación anexial y citología peritoneal positiva, no alcanzamos significación estadística. En un estudio anterior<sup>60</sup> también observábamos que, la citología peritoneal positiva, por sí sola, en ausencia de otros factores de extensión extrauterina, no modificaba el pronóstico. Algunos autores asocian la

citología peritoneal positiva con algunos parámetros de invasión tumoral como tumores indiferenciados (grado 3), afectación anexial, invasión miometrial profunda y metástasis ganglionares<sup>94</sup>. En este sentido, nosotros observamos una asociación entre la citología peritoneal positiva y otros parámetros de invasión tumoral como la afectación del cérvix, la afectación parametrial y la presencia de recidivas.

#### **4.10. Afectación ganglionar linfática**

En cuanto a la **afectación ganglionar linfática**, se practicó linfadenectomía diagnóstica en aproximadamente 2/3 de los casos (67,7%), de los cuales el 9% presentó positividad ganglionar. Este porcentaje es bajo si se compara con el 23,7% de casos que presenta Centeno<sup>234</sup>, aunque las dos series que tratan casos similares presentan cifras más parecidas (15%)<sup>109</sup>. Hay que tener en cuenta, no obstante, que se trata de linfadenectomías diagnósticas, en las que algunos médicos del servicio se encontraban en periodo de aprendizaje para dicha técnica.

Entre las pacientes obesas el porcentaje de linfadenectomías practicadas fue inferior al global del estudio, habiéndose practicado tan solo en el 59,7% de las mismas. En cambio, entre las pacientes no obesas, se realizó linfadenectomía en el 76,2% de los casos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un valor  $p=0,004$ . Esto se puede explicar por las limitaciones técnicas que presentan las pacientes obesas para la realización de la linfadenectomía, y por el hecho de que algunos médicos del servicio se encontraban en periodo de aprendizaje, para la realización de linfadenectomías, durante el intervalo de tiempo del estudio (curva de aprendizaje).

No hemos encontrado relación entre la práctica de linfadenectomía y la supervivencia a nivel global. Kitchener<sup>119</sup>, en el único ensayo randomizado publicado hasta la fecha, que incluye 1.408 pacientes, tampoco encuentra diferencias significativas en la supervivencia global entre pacientes con y sin linfadenectomía. Sin embargo, como se ha dicho antes, la linfadenectomía se ha asociado a un incremento significativo de la supervivencia cuando se realiza

en estadio III, de un 31% a un 77 (p<0,001) (tabla 79). Chan y colaboradores<sup>120</sup>, también encuentran una asociación entre la práctica de linfadenectomía y un incremento de la supervivencia en estadios II, III y IV (tabla 79). En nuestro caso cabe señalar que la realización de linfadenectomía se ha asociado a menor porcentaje de afectación anexial, lo cual podría representar un sesgo a la hora de realizar las linfadenectomías. Dicho sesgo podría explicarse, por ejemplo, en que la presencia de afectación anexial macroscópica limitara la práctica de linfadenectomía ya que el estatus ganglionar no modificaría el tratamiento a realizar tras la intervención quirúrgica.

Respecto al grado de diferenciación también hemos observado diferencias significativas en la supervivencia en función de la realización o no de linfadenectomía. La supervivencia en los tumores grado 3 la supervivencia ha sido mayor (75,0%) entre los casos con linfadenectomía hecha respecto a los casos en que no se realizó (36,4%) (p=0,018). Igualmente Chan<sup>120</sup>, observa un incremento de la supervivencia entre los casos con tumores grado 3, desde un 64,9% hasta un 78,7% (p<0,0001) (tabla 80).

**Tabla 79. Supervivencia por estadios en función de la realización de linfadenectomía.**

Autores	Pacientes	Linfadenectomía	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
<b>Chan<sup>120</sup></b>	27.063	No linfadenectomía	96,5%	<b>82,2%</b>	<b>63,1%</b>	<b>26,9%</b>
	12.333	Linfadenectomía	95,4%	<b>90,4%</b>	<b>73,8%</b>	<b>53,3%</b>
			p>0,05	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Hospital La Fe</b>	88	No linfadenectomía	98%	90%	<b>31%</b>	50%
	189	Linfadenectomía	91%	87%	<b>77%</b>	0%
			p=0,25	p=0,79	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,16

Diversos autores observan, al igual que nosotros, varios parámetros clínicos, histológicos y moleculares relacionados con la supervivencia en análisis univariante. Sin embargo nosotros, a diferencia de otros, sólo obtenemos un parámetro, que es la afectación ganglionar, como factor pronóstico independiente, al realizar el análisis multivariante mediante el método de regresión de Cox

**Tabla 80. Supervivencia por grados de diferenciación en función de la realización de linfadenectomía.**

Autores	Pacientes	Linfadenectomía	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Chan <sup>120</sup>	27.063	No linfadenectomía	98,0%	92,2%	<b>64,9%</b>
	12.333	Linfadenectomía	97,7%	91,9%	<b>78,7%</b>
			p= 0,13	p=0,61	<b>p&lt;0,0001</b>
Hospital La Fe	88	No linfadenectomía	91,3%	62,5%	<b>36,4%</b>
	189	Linfadenectomía	88,5%	81,0%	<b>75,0%</b>
			p= 0,76	p=0,32	<b>p=0,018</b>

## **5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA**

### **5.1. Recidivas**

La frecuencia de **recidivas** (16% de los casos) es similar a los valores obtenidos en otras series, que oscilan entre un 16% y un 19%<sup>102</sup>. Existen otras series con menor tasa de recidiva (6-9%)<sup>79, 38</sup> pero presentan menos casos con afectación extrauterina, por lo que no son comparables.

Como resultado de todos estos datos, se deduce que el factor de riesgo independiente en este estudio ha sido la afectación ganglionar, por lo que se podría abogar por la realización sistemática de la linfadenectomía terapéutica en todos los casos de adenocarcinoma de endometrio, lo cual ya se está realizando con las novedosas técnicas endoscópicas quirúrgicas, que actualmente llevan a una histerectomía total con doble anexectomía y linfadenectomía pélvico-aórtica hasta diferentes niveles, pero con una gran extracción de ganglios linfáticos, que las convierten en diagnósticas (clasificación-estadiaje) y curativas.

En el terreno del tratamiento coadyuvante, si se practica una linfadenectomía curativa, no hace falta realizar un tratamiento con radioterapia, aunque Chan<sup>120</sup>, en su trabajo de 39.396 casos, obtiene resultados contradictorios con una supervivencia actuarial del 92,9% versus 92,6% en las pacientes con y sin linfadenectomía y sin irradiación, y una p=0,02. Si

administraron radioterapia tras la linfadenectomía y sin linfadenectomía, la supervivencia actuarial fue de 85,4% y 87,3% respectivamente ( $p=0,03$ ).

Así mismo, si se mejoran con la linfadenectomía los estadios II a IV (90,4% vs. 82,2%, 73,8% vs. 63,1%, y 53,3% vs. 26,9% respectivamente, con  $p<0,0001$ ) podríamos complementar esta mejoría con otros tratamientos coadyuvantes novedosos que han salido en el mercado (nuevos quimioterápicos, anticuerpos monoclonales, antineoangiogénesis, etc.), en forma de ensayos clínicos, para que esta enfermedad aumentara su supervivencia.

¿Serían tributarios todos los casos II a IV de estos tratamientos? Creemos que se deberían realizar de inicio en los casos con mayores factores pronósticos negativos, que hemos vislumbrado en este laborioso trabajo como:

- Edad > 65 años.
- Cifras elevadas de marcadores tumorales circulantes CEA y CA 125.
- Anemia con hematocrito <35% y hemoglobina <12 g/dl
- Nulos niveles de receptores estrogénicos
- Bajos niveles de catepsina D.
- Alto porcentaje de G2M.
- Variedades histológicas: papilar seroso, células claras, adenoescamoso, indiferenciado.
- Afectación del espacio linfovascular.
- Grados de diferenciación bajos.

Todo ello en forma de ensayos clínicos y grupos cooperativos para poder captar el mayor número de casos.

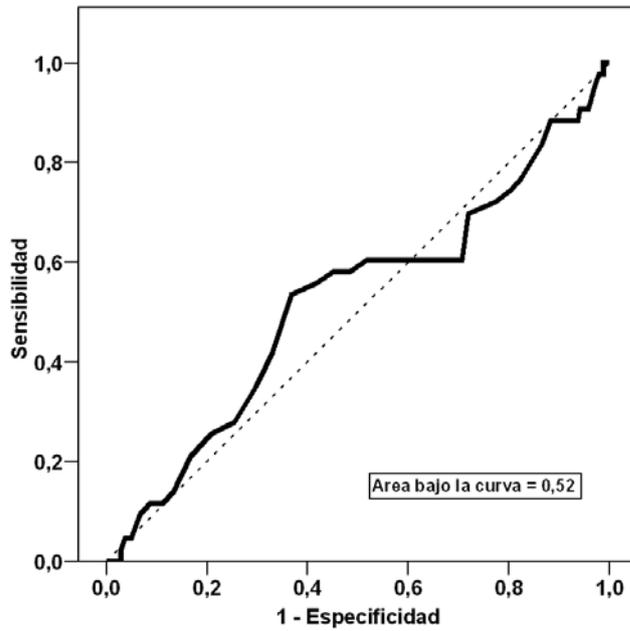
## **VI. CONCLUSIONES**



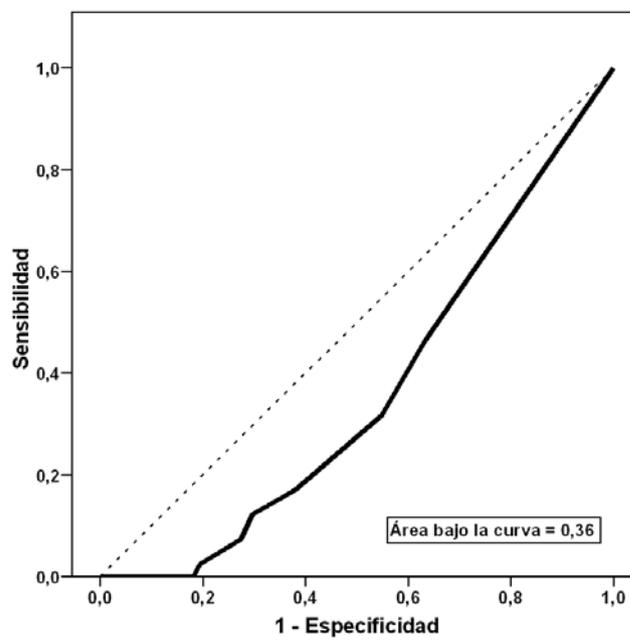
1. Los factores pronósticos que han obtenido significación estadística de forma univariante sobre la supervivencia de las pacientes afectas de un adenocarcinoma de endometrio son:
  - a. Factores clínicos:
    - i. Edad de la paciente en el momento del diagnóstico (>65 años)
    - ii. Tiempo en consultar tras el primer síntoma (<6 meses).
  - b. Factores analíticos en sangre periférica:
    - i. Marcadores tumorales:
      1. CEA (>5 ng/ml)
      2. CA 125 (>24 UI/ml)
    - ii. Parámetros hematológicos:
      1. Hematocrito (<35%)
      2. Hemoglobina (<12 g/dl)
  - c. Factores moleculares del tumor:
    - i. Receptores estrogénicos citosólicos (<30 fmol/mg prot.)
    - ii. Receptores estrogénicos nucleares (<30 fmol/mg DNA)
    - iii. Catepsina D (<30 pmol/mg prot.)
    - iv. Fase G2M (>12,2%).
  - d. Factores histopatológicos
    - i. Tipo histológico tumoral (papilar seroso, células claras, adenoescamoso, indiferenciado)
    - ii. Grado de diferenciación (grado 3)
    - iii. Tipo de crecimiento del tumor (difuso)
    - iv. Invasión del miometrio (mayor de la mitad)
    - v. Afectación cervical (superficial y profundo)
    - vi. Afectación parametrial
    - vii. Afectación ganglionar
    - viii. Citología del lavado peritoneal
    - ix. Embolización vascular
    - x. Embolización linfática
    - xi. Estadíaje (estadios avanzados)

2. De forma multivariable el único factor pronóstico independiente ha sido la afectación ganglionar.
3. Por nuestros resultados proponemos la práctica de ensayos clínicos cooperativos, con los nuevos agentes terapéuticos que está saliendo al mercado en los casos con estadio II-IV y factores pronósticos que no entran en el estadiaje, pero de mal pronóstico como:
  - a. Edad >65 años
  - b. Cifras elevadas de marcadores tumorales circulantes: CEA y CA 125.
  - c. Anemia de menos del 35% de hematocrito o menos de 12 g/dl de hemoglobina en el momento del diagnóstico.
  - d. Ausencia de receptores estrogénicos
  - e. Bajos niveles de catepsina D.
  - f. Alto porcentaje de G2M
  - g. Variedades histológicas de mal pronóstico: papilar seroso, de células claras, adenoescamosos e indiferenciados.
  - h. Bajos grados de diferenciación.
  - i. Invasión del espacio linfovascular.

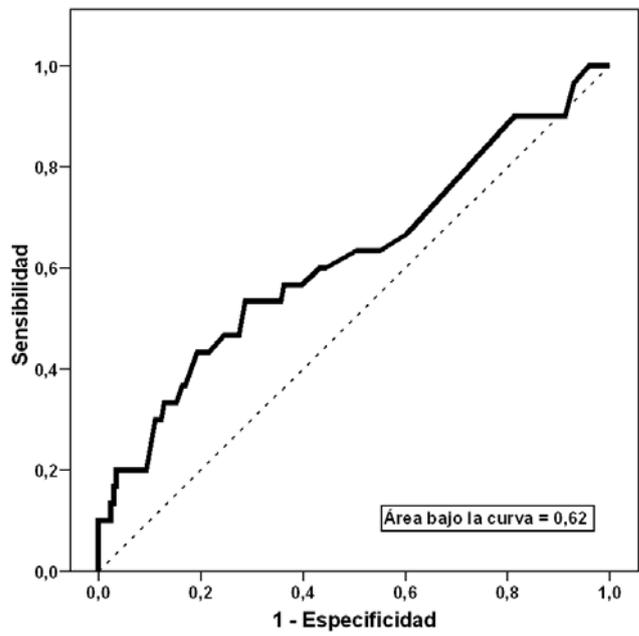
## ANEXO 1: Curvas ROC



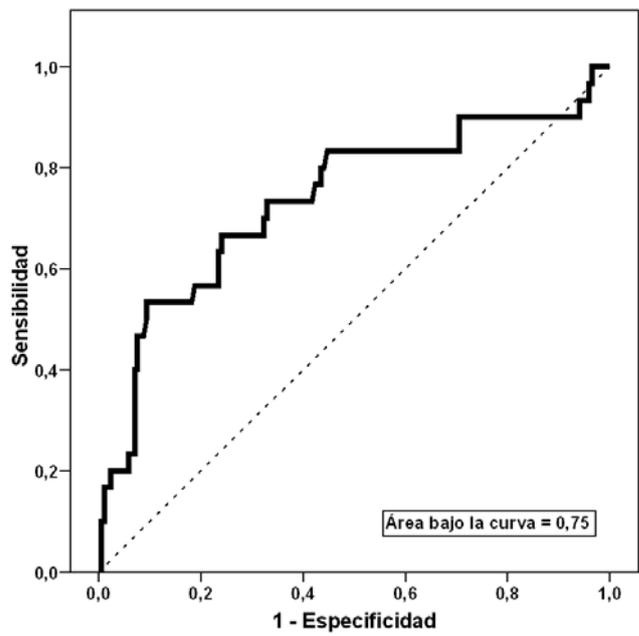
Curva ROC 1. Edad



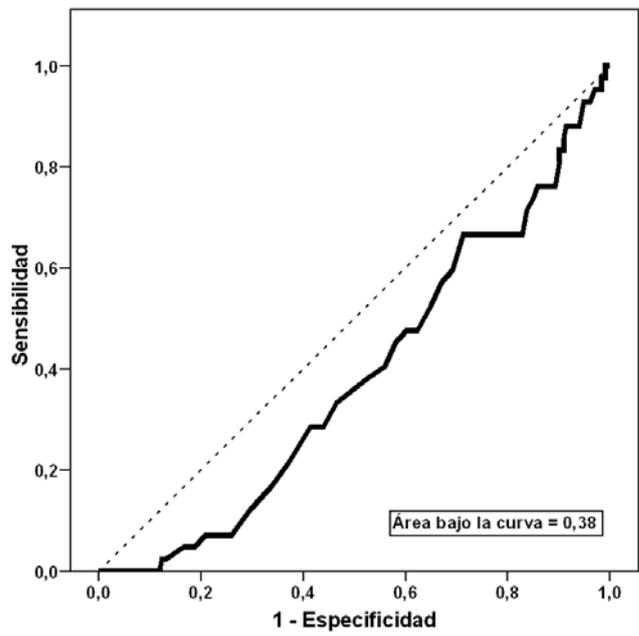
Curva ROC 2. Tiempo en consultar



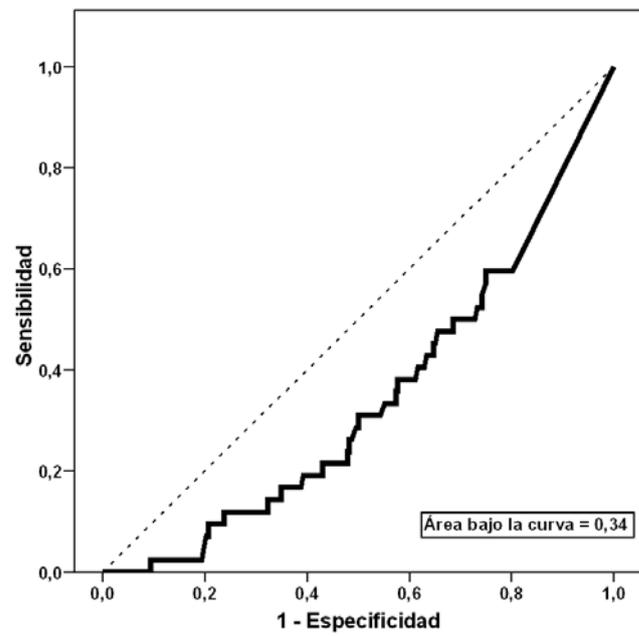
Curva ROC 3. CEA.



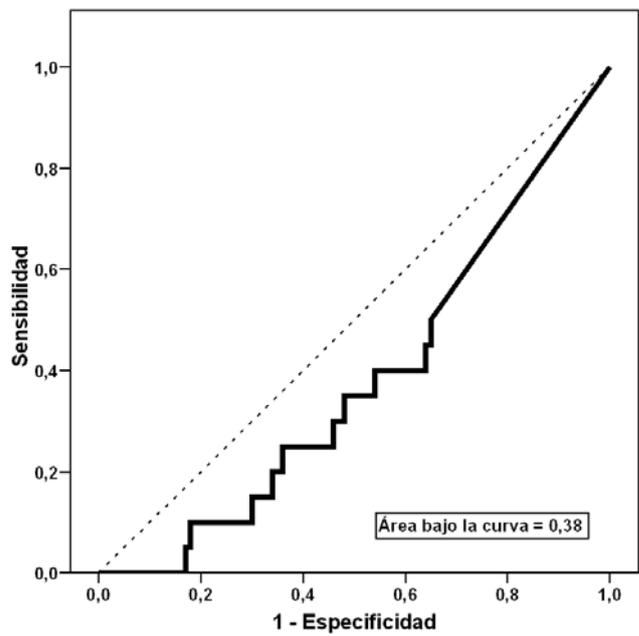
Curva ROC 4. CA 125.



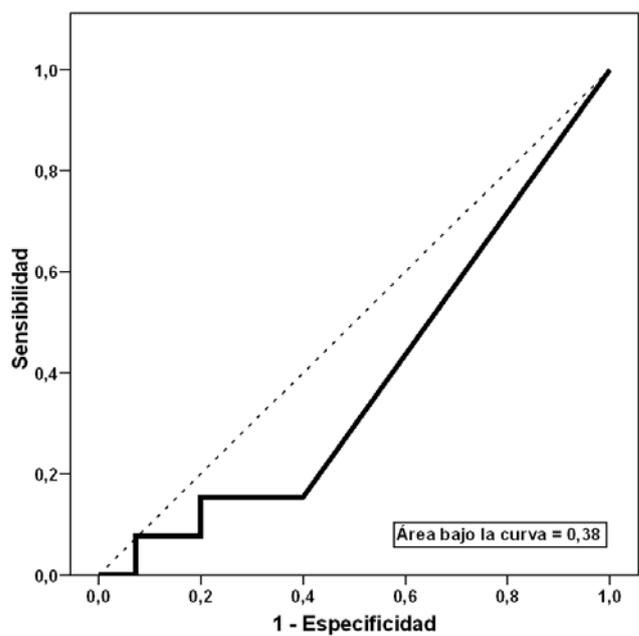
Curva ROC 5. Hemoglobina.



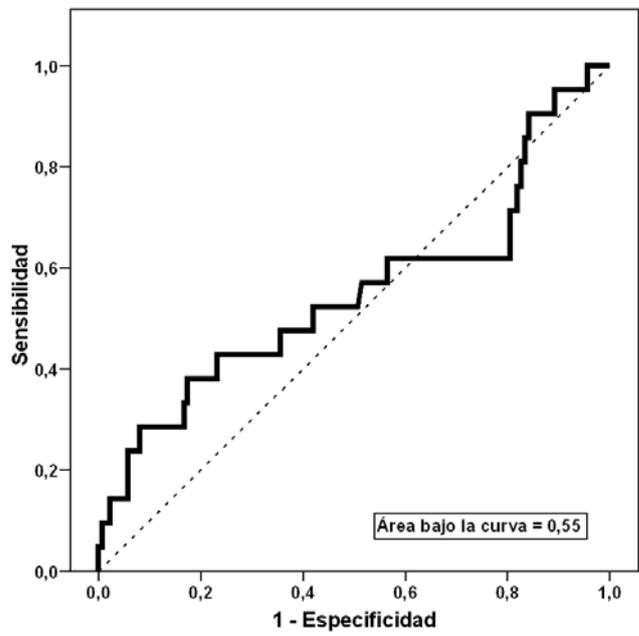
Curva ROC 6. REC.



Curva ROC 7. Receptores estrogénicos nucleares (REN).



Curva ROC 8. Catepsina D.



Curva ROC 9. G2M.



## VII. BIBLIOGRAFÍA



## Bibliografía

1. Boring CC, Squires TS, Tory T, Montgomery S. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 1994; 44:7-20.
2. Landix SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1998; 48:6-29.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T *et al.* Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57(1):43-66.
5. Fundación científica de la asociación española contra el cáncer. El cáncer en España. En:  
<http://www.todocancer.com/ESP/Fundacion+Cientifica/Estadistica+y+Epidemiologia/Cifras+de+cancer/El+cancer+en+Espana.htm>, (Visualizado el 3 de julio de 2008.).
6. Podratz K, Mariani A, Webb M. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998; 70:163-4.
7. Balagueró L, Comino R, Jurado M, Petschen I, Sainz R, Xercavins J. Carcinoma de endometrio. Documentos De Consenso. SEGO 1999.
8. Duska LR, Garret A, Rueda R, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol 2001; 83:388-93.
9. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) . Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 26. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 Suppl 1:105-43.
10. Bokhman JV. Two pathologic types of endometrial cancer. Gynecol Oncol 1983; 15:10-7.
11. Sivridis E, Giatromanolaki A. Endometrial adenocarcinoma: beliefs and scepticism. Int J Surg Pathol 2004; 12 (2):99-105.
12. Scully RE, Benfiglio TA, Kurman RY, Silverberg SG, Wilkinson EJ. International histological classification and histologic typing of female genital tract tumors. Springer Verlag. Berlin 1994.
13. Vidal A, Condom E. Carcinoma de endometrio. Anatomía patológica. Estadía. En: Cabero L. XII curso intensivo de formación continuada. Ginecología Oncológica. Madrid: Laboratorios Menarini, 2005: 127-8.
14. Herruzo A, Ibáñez E, Menjón S, Rodríguez-Escudero FJ. Evolución de los resultados del tratamiento del cáncer de endometrio en España entre 1980 y 1999. Análisis de las casuísticas nacionales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Progr Obstet Ginecol 2002; 45:54-62.
15. Ibáñez E. Encuesta Nacional sobre Cáncer de Endometrio 1993. En: Rodríguez-Escudero FJ, Galán JM. Avances y Controversias en Ginecología Oncológica. SEGO, 1999: 162-76.
16. Herruzo A. Adenocarcinoma de endometrio. Revisión. Folia Clínica En Obstetricia y Ginecología 2004; 47:10-8.
17. Karlsson B, Granberg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding a Nordic multicenter study . Am J Obstet

Gynecol 1995; 172:1.488-1.494.

18. Jou P. La histeroscopia en el cáncer de endometrio. En: Cabero LL, Iglesias X, Balagueró LL, Xercavins J. XII curso intensivo de formación continuada. Ginecología Oncológica. Madrid: Laboratorios Menarini, 2005: 133-6.
19. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensivity in the detection of endoemtrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24:279-81.
20. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kietlinska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. Eur J Gynaecol Oncol 1995; 1:26-9.
21. Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon tehe sensitivity of dilatation and curettage in the diagnostis of endometrial hiperplasia or carcinoma? Gynecol Oncol 1998; 68:4-7.
22. Hamou JE. Mycrohysteroscopy. A new procedures and its original applications in Gynecology. J Reprod Med 1981; 26:375-9.
23. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Gilardi G. Endometrial carcinoma and its precursors: early dtction and treatment. Int J Gynecol Obstet 1990; 31:107-16.
24. Neis KJ, Brandner P, Hepp H. Hysteroscopy. Text book and atlas. New York: Verlag, GT, 1994.
25. Saez F, Urresola A, Larena JA *et al.* Endometrial carcinoma: Assesment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 1993; 18:495-501.
26. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK. Radiological staging in patients with endoemtrial cancer: A meta-analysis. Radiology 1999; 212:711-8.
27. De la Rosa Fernández J, López M, Oleada L, Ibáñez T. Valoración de la invasión cervical en el carcinoma de endometrio mediante resonancia magnética. Progr Obstet Ginecol 2007; 50(11):621-4.
28. Mariani A, Sebo T, Kantzmann J *et al.* Pretreatment assesment of prognostic indicators in endometrial cancer . Am J Obstet Gynecol 2000; 182 (6):1535-44.
29. Silverman MB, Roche PC, Kho RM, Kenney GL, Li H, Podratz KC. Molecular and cytokinetic pretreatment risk assesment in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2000; 77:1-7.
30. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT *et al.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984; 63:825-32.
31. American Cancer Society. Cancer facts and figures-1997. Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, Atlanta, Georgia. 1997.
32. Boronow RC. Endometrial cancer: not a benign disease. Obstet Gynecol 1975; 47:630-4.
33. Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. Cancer 1993; 72:3131-5.
34. Nedergaard L, Jacobsen M, Andersen JE. Interobserver agreement for tumour type, grade of differentiation and stage in endometrial carcinomas. APMIS 1995; 86:38-

42.

35. Cowler TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66:413-6.
36. Larson DM, Johnson KK, Brosse SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86:38-42.
37. Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P. reliability of tumor typing of endometrial carcinoma in prehisterectomy curettage. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:2-6.
38. Mangioni C, De Palo E, Marubini E, Del Vecchio. Surgical pathologic staging in apparent stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3:373-84.
39. Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen-section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37:47-50.
40. Sahakian V, Syrop C, Turner D. Endometrial carcinoma: transvaginal ultrasonography prediction of the depth of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1991; 43:217-9.
41. Cagnazzo G, D'Addario V, Martinelli G, Lastilla G. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:40-3.
42. Podratz K, Wilson T, Gaffey T, Cha S, Katzmann J. Deoxyribonucleic acid analytic facilitates the pretreatment identification of high-risk endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1206-13.
43. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SC, Podratz KC. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:179-85.
44. Saffari B, Jones LA, el-Naggar A, Felix JC, George J, Press MF. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res* 1995; 55:5693-8.
45. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. Lack of bcl-2 persistence: an independent prognostic indicator of poor prognosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 71:305-7.
46. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, Ikeda K, Watari H, Fujimoto T. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 79:153-8.
47. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62:192-8.
48. Pisoni AL, Barbuto DA, Chen D, Ramos L, Lagasse LD, Karlau BY. HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85:729-34.
49. Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, De Nicols M, Romanini C. Proliferating cell nuclear antigen in endometrial carcinoma: pretreatment identification of high-risk patients. *Gynecol Oncol* 1996; 61:16-21.
50. Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky I, Schenider D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian

metastases: a clinical and immunohistochemical determination. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(1):32-7.

51. Cohen HJ. Biology of aging as related to cancer. *Cancer* 1994; 74:2090-100.
52. Jones WS III. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975; 30:147-69.
53. Annual Report on the results of treatment of Gynecologic cancer. Volume 21. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38:132-235.
54. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol* 1985; 20:298-306.
55. Schulz MJ, Shen J. Treatment of stage I endometrial carcinoma. *J Reprod Med* 1989; 34:167-72.
56. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 59:419-25.
57. De Palo G, Kenda R, Andreola S, Luciani L, Musumeci R, Rike F. Endometrial carcinoma: stage I. A retrospective analysis of 262 patients. *Obstet Gynecol* 1982; 60:225-31.
58. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:1467-70.
59. Abeler VM, Kjørstard KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer* 1991; 67:3093-103.
60. García Domenech R. Adenocarcinoma de endometrio: aproximación al estudio de los factores pronósticos. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. Valencia (España). 1995.
61. Burke TW, Heller PB, Woodward JE, Davidson SA, Hoskins WJ, Parc RC. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 75:96-101.
62. Christopherson WM. Significado de los datos patológicos en el cáncer endometrial. *Gin Obst Temas Act* 1987; 4:683-703.
63. Köhler U, Forberg J. Therapieergebnisse bei 718 endometriumkarzinomen unter berücksichtigung klinischer und morphologischer prognosefaktoren. *Zentrbl Gynakol* 1989; 111:1033-41.
64. Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-7.
65. Sivridis E, Buckley CH, Fox H. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:991-4.
66. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Proggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78:63-9.
67. Schenker JG, Birkenfeld A, Schwartz A. Endometrial cancer in Israel. 1969-1975. *Int J Gynaecol Obstet* 1982; 20:455-61.
68. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I

- disease. *Cancer* 1983; 51:1705-9.
69. Rosenberg P, Risberg B, Askmal L, Simonsen E. The prognosis in early endometrial carcinoma. The importance of uterine papillary serous carcinoma (UPSC), age, FIGO grade and nuclear grade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:157-63.
  70. Ehrlich CE, Young PCM, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:796-807.
  71. Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, Cauchi M, Bennet RC, Quinn MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 72:388-93.
  72. Bernard MJ, Molina M, Reynal E, Fiol G, Sánchez MI, Rodríguez JR. Estudio de los factores pronósticos en el cáncer de endometrio. *Acta Ginecol* 1993; 50(7):280-5.
  73. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Young PCM, Kimes TM, Ehrlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1385-93.
  74. Poulsen MG, Roberts JJ. Prognostic variables in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1043-52.
  75. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, Bergström R, Tribukart B. Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: a multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10:271-84.
  76. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med* 1984; 144:2004-9.
  77. Connely PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59:569-74.
  78. Mihailovici MS, Telesman S. Endometrial hyperplasia predicts a better prognosis in endometrial carcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107 (2):367-70.
  79. Kauppila A, Gronroos M, Nieminen U. Clinical outcome in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 60:473-80.
  80. Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: nontumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4:131-45.
  81. Bain RP, Greenberg RS, Chung KC. Racial differences in survival of women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:914-23.
  82. Walk T, Layer H, Schindler AE. Oestrogenbedingte effecte als faktoren bei der fünfjahresheilung von korpuskarzinompatientinnen. *Arch Gynakol* 1975; 219:176-7.
  83. Collins J, Allen LH, Donner A, Adams O. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 11:961-3.
  84. Nyholm HC, Nielsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 1993; 49:229-35.
  85. Gonzalez Merlo J/Lejarcegui JA, Casanova L, Lilla JM, Guix B, Marquez M.

Adenocarcinoma de endometrio. En: González-Merlo J ed. Oncología Ginecológica . Barcelona: Salvat Editores SA., 1992: 211-61.

86. Cancer Committee Report to the General Assembly of FIGO. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet* 1971; 9.
87. Schneider ML. Morphologische prognosekriterien beim endometriumkarzinom unter besonderer berücksichtigung des kerngradings. *Gebursthilfe Frauenheilk* 1986; 46:267-77.
88. Köhler U. Morphologische untersuchungen an endometriumkarzinomen zur biologischen wertigkeit eines kern-gradings. *Zentralbl Gynäkol* 1991; 113:995-1003.
89. Mittal K, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low risk groups. *Cancer* 1988; 65:538-45.
90. Lukes AS, Köhler MF, Pieper CF *et al*. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73(9):2380-5.
91. Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of the therapeutic and prognostic importance. *Gynecol Oncol* 1978; 6:83-90.
92. Moberger B, Auer G, Einhorn N, Moberger G. The prognostic significance of growth pattern and its relation to tumor cell nuclear DNA content in endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29:17-23.
93. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrial adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992; 45:235-9.
94. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46:143-4.
95. Rodier JF, Janser JC, Pusel J, Auge B, Navarrete E, Rodier D. Intérêt de la cytologie péritonéale dans les cancers utérins invasifs. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991; 20:1081-90.
96. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992; 46:145-9.
97. Shink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67:2791-4.
98. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987; 60:2035-41.
99. Anderson B, Louis F, Watring WG, Edinger PD. Growth patterns in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980; 10:134-45.
100. Chen SS LL. Retroperitoneal lymph node metastasis in stage I carcinoma of the endometrium: correlation with risk factors. *Gynecol Oncol* 1983; 16 :319-25.
101. López-Fernández JA, Lozano JM, Matallin P, Morell JA, Victoria C, Gavilan D. Carcinoma de endometrio. Estudio del carácter macroscópico del tumor. *Clin Invest Gin Obst* 1994; 21:201-6.

102. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RI. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.
103. Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:26-35.
104. Poulson HE, Taylor CW, Sobin LH. Histological typing of female genital tract tumors. International classification of tumors, No 13. Geneva: World Health Organisation, 1975: 64-5.
105. Cisirano Jr FD, Robboy SJ, Dodge RK *et al*. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 104:119-22.
106. Webb GA, Lagios MD. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1486-91.
107. Abeler V and Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of 3 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990; 36:321-6.
108. Creasman WT. Announcement. FIGO Stages:1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-7.
109. Ayhan A, Yarali H, Urman B. Lymph node metastasis in early endometrium cancer. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1989; 29:332-5.
110. Kindermann G. Endometrial cancer, treatment. Frank carcinoma. En: Burghardt E. *Surgical Gynecologic Oncology*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993: 373-6.
111. Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Petrorius RG, Jarrell MA. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:17-23.
112. Larson DM, Johnson KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993; 51:345-8.
113. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD *et al*. Adenocarcinoma of the endometrium-survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29-33.
114. Lewandoski G, Torris J, Potkul RK *et al*. Hysterectomy with extended surgical staging and radiotherapy versus hysterectomy alone and radiotherapy in stage I endometrial cancer. A comparison of complications rates. *Gynecol Oncol* 1990; 36:401-4.
115. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer. Is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 4:777-89.
116. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA *et al*. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:165-71.
117. Boronow RC. Endometrial cancer: surgical staging and radical surgery. En: Bonnar J. *Recent advances in Obstetrics and Gynaecology*. London: Churchill Livingstone, 1994: 191-210.
118. Look KY. Role of lymphadenectomy in management of adenocarcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(5):545-51.

119. Kitcener H, Redman CW, Swart AM. Astec: a study in the treatment of endometrial cancer: a randomized trial of lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101.
120. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27.063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106(2):282-8.
121. Chen SS, Spiegel G. Stage I endometrial carcinoma. Role of omental biopsy and omentectomy. *J Reprod Med* 1991; 36:627-9.
122. Gusberg SB. Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(4 -Suppl):1464-6.
123. Satyaswaroop PG, Mortel R. Editorial. Sex steroid receptors in endometrial cancer. A review of the literature. *Gynecol Oncol* 1993; 50:278-80.
124. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000; 13(4):379-88.
125. Kauppila A, Kujansuu E, Vihko R. Cytosol estrogen and progesterone receptors in endometrial carcinoma of patients treated with surgery, radiotherapy, and progesterone. Clinical correlates. *Cancer* 1982; 50:2157-62.
126. Nyholm HCJ, Nielsen AL, Lyndrup J, Norup P, Thorpe SM. Biochemical and immunohistochemical estrogen and progesterone receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma: correlations with stage and other clinicopathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1334-42.
127. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1993; 50:281-6.
128. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeleiderer A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 1990; 38:59-65.
129. Campo C, Lapresa JF, Ibáñez F, Juste MG, Pérez FR. Receptores de estrógenos y de progesterona en endometrio sano y en carcinomas de endometrio. *Clin Invest Gin Obst* 1991; 18:407-12.
130. Asíns E. Estudio de los receptores hormonales y del factor de crecimiento epidérmico en el adenocarcinoma de endometrio. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Valencia (España). 1990.
131. Halperin R, Zehavi S, Habler L, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D. Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22(2):122-6.
132. Punnonen R, Mattila J, Kuoppala T, Koivula T. DNA ploidy, cell proliferation and steroid hormone receptors in endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119 (7):426-9.
133. Boman K, Maentausta O, Backstrom T, Strang P, Stendahl U. Sex steroid hormones and receptors in relation to S-phase fraction and ploidy level in endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 1995; 15(3):999-1002.
134. Falcon O, Chirino R, Leon L *et al.* Low levels of cathepsin D are associated with a poor prognosis in endometrial cancer. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4):570-6.
135. Esteller M, Garcia A, Martínez i Palones JM, Cabero A, Reventos J. Detection of c-erbB-

- 2/neu and fibroblast growth factor-3/INT-2 but not epidermal growth factor receptor gene amplification in endometrial cancer by differential polymerase chain reaction. *Cancer* 1995; 75(8):2139-46.
136. Brumm C, Riviere A, Wilckens C, Loning T. Immunohistochemical investigation and northern blot analysis of c-erbB-2 expression in normal, premalignant and malignant tissues of the corpus and cervix uteri. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417(6): 477.
  137. Battaglia F, Scambia G, Benedetti P. Epidermal growth factor receptor expression in gynecological malignancies. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27:42-4.
  138. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, p53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994; 53:84-92.
  139. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, p53 and PCNA in endometrial, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 53:84-92.
  140. Nagari N, Oshita T, Fujii T, Kioka H, Katsube Y, Ohama K. Prospective analysis of DNA ploidy, proliferative index and epidermal growth factor receptor as prognostic factors for pretreated uterine cancer. *Oncol Rep* 2000; 7(3):551-9.
  141. Sato S, Ito K, Ozawa N, Sasano H. Expression of c-myc, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in human endometrial carcinoma and cervical adenocarcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1991; 165 (2):137-45.
  142. Seki A, Nakamura K, Kodama J, Miyagi Y, Yoshinouchi M, Kudo T. A close correlation between c-erbB-2 gene amplification and local progression in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19 (1):90-2.
  143. Rasty G, Murray R, Lu L, Kubilis P, Benrubi G, Masood S. Expression of HER-2/neu oncogene in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28 (3):138-43.
  144. Berchuck A, Rodríguez G, Kinney RB *et al*. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1pt1):15-21.
  145. Rolitsky CD, Theil KS, McGaughy VR, Copeland LJ, Niemann TH. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 (2):138-43.
  146. Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP. Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: a critical appraisal. *Hum Pathol* 1989; 20:528-48.
  147. Ferrara F, De Santis L, Mangili F *et al*. Role of DNA ploidy and ERB-B2 oncogene expression in the prognosis of endometrial carcinoma. *Patol Res Pract* 1994; 190(11):1039-43.
  148. Hernández E. Pathological findings and prognosis from uterine malignancy. *Curr Opin Gynecol* 1993; 5(4):480-5.
  149. Nazeer T, Ballouk F, Malfetano J, Figge H, Ambros R. Multivariate survival analysis of clinicopathologic features in surgical stage I endometrioid carcinoma including analysis of HER-2/neu expression. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1829-34.
  150. Coronado PJ, Vidart JA, López-Asenjo JA *et al*. P53 overexpression predicts endometrial

- carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 98(1):103-8.
151. Heffner HM, Freedman AN, Asirwatham JE, Lele SB. Prognostic significance of p53, PCNA, and c-erbB-2 in endometrial adenocarcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1999; 20(1):8-12.
  152. Suzuki C, Matsumoto T, Sonove H, Arakawa A, Furugen Y, Kinoshita K. Prongostic significance of the infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. Pathology International 2003; 53 (8):495-500.
  153. Atkin NB, Richards BM, Ross AT. The deoxyribonucleic acid content of carcinoma of the uterus: an assesment of its possible significance in relation to histopathology and clinical course, based on data from 165 cases. Br J Cancer 1959; 13:773-87.
  154. Riben MW, Malfenato JH/ Nazeer T, Muraca PJ, Ambros RA, Ross JS. Identification of HER-2/neu oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization in stage I endometrial carcinoma. Mod Pathol 1997; 10:823-31.
  155. Orfao A, González M, Ciudad J. Cell cycle and DNA aneuploidy: biological bases and terminology. En: Sampedro A, Orfao A. DNA cytometric analysis. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad e Oviedo, 1993: 15-24.
  156. Iversen O.E. Flow cytometric desoxyribonucleic acid prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:770-6.
  157. Köhler U, Tambert G, Bilek K, Nenning A. The relation between the results of cytophotometric examination of endometrial carcinoma and clinical course of these disease. Arch Gynecol Obstet 1992; 252 (2):93-7.
  158. Köhler U, Krug H, Taubert G. Cytophotometric studies for evaluating the prognosis in endometrial cancer. Zentrabl Gynakol 1991; 113 (24):1371-9.
  159. Konski AA, Domenico D, Urvubg D *et al.* Clinicopathologic correlation of DNA flow cytometric content analysis (DFCA), surgycal staging, and estrogen/progesterone receptor status in endometrial adenocarcinoma. Am J Clin Oncol 1996; 19(2):164-8.
  160. Shimizu K. Prognostic evaluation of endometrial carcinoma by DNA content and histological factors . Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1995; 47 (4):413-8.
  161. Xue F, Jiao S, Zhao F . A study on DNA content and cell cycle phase analysis in endometrial carcinoma. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1996; 31 (4):216-9.
  162. Jacobsen M, Jakobsen A, Nedercard L, Andersen JE, Nielsen K. Endometrial carcinomas-flow cytometric DNA content and S-phase values. Pathol Res Pract 1997; 193 (4):283-90.
  163. Genest DR, Sheets E, Lage JM. Flow-cytometric analysis of nuclear DNA content in endometrial adenocarcinoma. Atypical mitosis are associated with DNA aneuploidy . Am J Clin Pathol 1994; 102(3):341-8.
  164. Lindahl B, Alm P, Killander D, Langotröm E, Tropé C. Flow cytometric DNA analysis of normal and cancerous human endometrium and cytological-histopathological correlations. Anticancer Res 1987; 7(4B):781-9.
  165. Newbury R, Schuerch C, Goodspeed N, Fanning J, Glidewell O, Evans M. DNA content as a prognostic factor in enodmetrial carcinoma. Obstet Gynecol 1990; 76:251-7.
  166. Pervez S, Hitchcock A, Sinton TM, Mani A, Smith JL. DNA ploidy and S-phase fraction

- analysis of hyperplastic, atypical and cancerous endometrium using flow cytometry from paraffin-embedded tissues . *Pathol Res Pract* 2002; 198 (1):13-7.
167. Vindelov LL, Christensen IJ, Nissen NI. A detergent-trypsin method for the preparation of nuclei for flow cytometric DNA analysis. *Cytometry* 1983; 3:323-7.
  168. Britton LC, Wilson TD, Gaffety TA, Lieber MM, Wieand HS, Podratz KC. Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:317-22.
  169. Britton LC, Wilson TO, Gaffety TA, Cha SS, Wicand HS, Podratz KC. DNA ploidy in endometrial carcinoma: major objective prognostic factor. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:643-50.
  170. Iversen OE, Utaaker E, Skaarland E. DNA ploidy and steroid receptors as predictors of disease course in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:531-7.
  171. Quillamor RM, Furlong JW, Hoschner JA, Wynn RM. Relative prognostic significance of DNA flow cytometry and histologic grading in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 26:332-7.
  172. Sasamo H, Comerford J, Wilkinson DS, Schwartz A, Garrett CT. Serous papillary adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of protooncogene amplification, flow cytometry, estrogen and progesterone receptors, and immunohistochemistry. *Cancer* 1990; 65 (7):1545-51.
  173. Sato S, Tanoguchi K, Tase T, Yajima A. Flow cytometric DNA analysis of abnormal endometrium. *Tohoku J Exp Med* 1996; 178 (2):199-202.
  174. Dyas CH, Simmons TK, Ellis CN *et al*. Effect of deoxyribonucleic acid ploidy status on survival of patients with carcinoma of the endometrium. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174(2):133-6.
  175. Zaino RJ, Davis A, Ohlsson-Wilhelm BM, Brunetto VL. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:312-9.
  176. Goodman A, Bell DA, Rice LW. DNA ploidy status: its impact on early-stage endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 51:355-61.
  177. Gabrielle M, Barrine P, Sagot P, Robillard N, Samake M, Lopez P. Value of cell cycle analysis by flow cytometric in gynecology and obstetrics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18(4):463-9.
  178. Jhala DN, Atkinson BF, Balsara GR, Hernández E, Jhala NC. Role of DNA ploidy analysis in endometrial adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5 (5):267-73.
  179. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53:23-30.
  180. Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Moberger B, Nilsson B, Nordstrom B. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(1):110-8.
  181. Ikeda M, Watanabe Y, Nanjoh T, Noda K. Evaluation of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50:25-9.
  182. Nordstrom B, Strang P, Lindgren A, Bergstrom R, Tribukait B. Endometrial carcinoma: the prognostic impact of papillary serous carcinoma (UPSC) in relation to nuclear

- grade, DNA ploidy and p53 expression. *Anticancer Res* 1996; 16 (2):899-904.
183. Braly PS. Flow cytometry as a prognostic factor in endometrial cancer. What does it add? *Gynecol Oncol* 1995; 58:145-7.
  184. Pfisterer J, Kommos F, Sauerbrei W *et al*. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 58:149-56.
  185. Strang P, Stendahl U, Tribukart B, Wagenius G, Boman K. Age, menopausal status and DNA-content in endometrial adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1989; 9:1079-82.
  186. Kanski AA, Myler JL, Sawyer T, *et al*. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin block embedded endometrial carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1033-9.
  187. Takahashi Y, Matsumoto H, Wakuda K, Ishigmo T, Yoshida Y. Analysis of cell cycle kinetics using flow cytometry from paraffin-embedded tissues in endometrial adenocarcinoma. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17 (1):73-81.
  188. Mariani L, Conti L, Antenucci A, Vercillo M, Atlante M, Gandolfo GM. Predictive value of cell kinetics in endometrial adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20(5B):3569-474.
  189. Geisinger R, Kute TE, Marshall R, Homesley H, Morgan T. Analysis of the relationships of the ploidy and cell cycle kinetics to differentiation and the female sex steroid hormone receptors in adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol* 1986; 85(5):536-41.
  190. Gurer IE, Simsek T, Erdogan G *et al*. The utilization of immunohistochemical prognostic factor in endometrial adenocarcinoma: is it cost effective? *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2):197-9.
  191. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y *et al*. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol* 2002; 33(4):386-91.
  192. Sari J, Gocmen A, Bitiren M, Cakmak EA. The relationship between expression of p53(bcl-2 and clinicopathological criteria in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol* 2004; 25 (1):79-80.
  193. Nielsen AL, Nyholm HC. P53 and c-erbB-2 protein (p185) expression in endometrial adenocarcinoma of endometrioid type. An immunohistochemical examination on paraffin sections. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (1):76-9.
  194. Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T *et al*. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72:351-9.
  195. Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F *et al*. Low risk endometrial carcinoma: assessment of a treatment policy based on tumor ploidy and identification of additional prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 1999; 73:191-5.
  196. Ioachim E, Kitsiou E, Charalabopoulos K *et al*. Immunohistochemical evaluation of cathepsin D in normal, hyperplastic and malignant endometrium: correlation with hormone receptor status c-erbB-2, p53, Rb proteins and proliferation associated indices. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(3).
  197. Mylonas I, Makovitzky J, Richter DU, Jeschke U, Briese V, Friese K. Cathepsin D expression in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue: an

- immunohistochemical analysis. *Acta Histochem* 2003; 105(3) :245-52.
198. Saegusa M, Okayasu I. Changes in expression of estrogen receptors alpha and beta in relation to progesterone receptor and pS2 status in normal and malignant endometrium. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91 (5):510-8.
  199. Aznar I. Marcadores tumorales circulantes en oncología ginecológica. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Valencia (España) . 1993.
  200. Kukura V, Zninovic I, Hrdina B. Concentrations of CA-125 tumor marker in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37(3):388-9.
  201. Marcello C, Corda F, Pilloni MD, Puligheddn P, Lecca U. Preoperative levels of CA 125 and risk factors in adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1989; 110(6):290-5.
  202. Crombach G, Scharl A, Wurz H. CA 125 in normal tissues and carcinomas of the uterine cervix, endometrium and Fallopian tube. Immunoradiometric determination in secretions, tissue extracts and serum. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 224(2):113-22.
  203. Neunteufel W, Bieglmayer C, Breitenecker G. CA 19.9, CA 125 and CEA in endometrial carcinoma tissue and its relation to hormone receptor content and histological grading. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 244:47-52.
  204. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S. Combined assay of serum levels of CA 125 and CA 19.9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:321-6.
  205. Matorras R, Rodríguez FJ, Diez J, Genolla J, Cruz J, Ruibal A. Monitoring endometrial adenocarcinoma with a four tumor marker combination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:458-64.
  206. Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG. The prognostic significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:308-13.
  207. Mariani A, Kenney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004; 92:833-8.
  208. Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: preoperative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:95-7.
  209. Ibáñez E . Adenocarcinoma de endometrio. Actitud diagnóstica. *Folia Clínica En Obstetricia y Ginecología* 2004; 47:55-60.
  210. FIGO. Changes in gynecologic cancer staging by the International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:610-1.
  211. Herruzo A. Adenocarcinoma de endometrio. Actitud terapéutica. En: *Folia Clínica En Obstetricia y Ginecología. Adenocarcinoma De Endometrio* 2004; 47:50-4.
  212. Pahisa J. Tratamiento del carcinoma de endometrio. En: Cabero LL, Iglesias X, Balagueró LL, Xercavins J. XII curso intensivo de formación continuada. *Ginecología Oncológica*. Madrid: Laboratorios Menarini SA, 2005: 145-60.
  213. FIGO Committe on Gynecologic Oncology. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:207-312.
  214. González Merlo. Tratamiento del cáncer ginecológico en mujeres que desean conservar

la fertilidad. En: González Merlo. Patología tumoral y embarazo. mra ediciones, 2006.

215. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso español 1994 para la evaluación de la obesidad y para la práctica de estudios epidemiológicos. Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Libro de ponencias y comunicaciones. 1994.
216. Creasman W, Odicino F, Maissonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6:45-86.
217. Aceituno L, Merino JM, Ares S, Ortiz A, Scopini JL, Fernández M. Análisis clínico de la paciente con neoplasia endometrial maligna. *Gine Dips* 1989; 12:584-608.
218. Roldán A, Díez E, Ripoll A, Hernández A, Rodríguez MJ. Factores epidemiológicos en el adenocarcinoma de endometrio. Revisión de nuestra casuística: 1980-1985. *Toco Gin Pract* 1993; 52:7-16.
219. Disaia PJ, Haverback BJ, Dyce BJ, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121 (2):159-63.
220. Askenten V, Moberguer B, Aver G. Methodological aspects on a cytochemical DNA assesment of adenocarcinoma of the endometrium by means of image and flow cytometry using conventionally formalin-fixed and paraffin-embedded specimens. *Arch Geschwulstforch* 1990; 60(3):209-16.
221. Takahashi Y. DNA ploidy analysis of endometrial adenocarcinoma using a flow cytometry from paraffin-embedded tissues. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990; 42 (10):1339-44.
222. Silverberg S. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13 (3):309-27.
223. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JF. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36:97-100.
224. Morrow CP, Disaia PJ, Townsend DE. Current management of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1973; 42:399-406.
225. Kleine W, Giese E, Spiegelhalter E, Pfeleiderer A. Das Rezidiv beim Endometriiunkarzinom. *Arch Gynecol* 1993; 254:996-7.
226. Díez E, Roldán A, Guerrero A, Lozano MA, Hernández A. Diagnóstico y variables pronósticas del adenocarcinoma de endometrio. Nuestra experiencia en el período 1980-1985. *Toko-Gin Pract* 1993; 52:77-86.
227. Bamert M, Rageth C, Steiner R. Prognosefaktoren beim Endometriiunkarzinom. *Gynäkol Gebursth Rundsch* 1992; 32:78-83.
228. Silverberg SG, Sasano N, Yajima A. Endometrial carcinoma in Miyagi prefecture, Japan: histologic analysis of a cancer registry-based series and comparison with cases in american women. *Cancer* 1982; 49:1504-10.
229. Salazar OM, Depapp EW, Bonfiglio TA, Feldstein ML, Rubin P, Rudolph JH. Adenosquamous carcinoma of the endometrium. An entity with an inherent poor prognosis? *Cancer* 1997; 40:119-30.
230. Biesterfeld S, Leitloff M, Rath W, Schroder W. DNA image cytometry in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Annal Quant Cytol Histol* 2001; 23(2):123-8.

231. La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F. Ten-year survival in 290 patients with endometrial cancer: prognostic factors and therapeutic approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:654-61.
232. Pearl ML, Johnston CM, Frank TS, Roberts JA. Synchronous dual primary ovarian and endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43:305-12.
233. Hirai Y, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K, Masubuchi K, Sano Y. Peritoneal fluid cytology and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 73:335-8.
234. Centeno MM, Scheneider J, Montoya F. Valor predictivo y moribimortalidad perioperatoria de la histerectomía radical ampliada con linfadenectomía pélvica en el cáncer de endometrio. *Toko-Gin Pract* 1992; 51:139-42.

