



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Ensayo prospectivo aleatorizado comparando la vía  
extraperitoneal y transperitoneal para la  
linfadenectomía paraaórtica laparoscópica en la  
estadificación del cáncer de endometrio y ovario  
(STELLA trial)

Tesis doctoral

**Alejandro Correa Paris**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y Medicina Preventiva

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

2018

Antonio Gil Moreno

**Director y tutor**

Berta Díaz Feijoo

**Directora**



Alejandro Correa Paris, 2018

Esta obra está sujeta a la licencia Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Oinarentzat.



## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a todas las personas que han participado en el presente proyecto y a todas aquellas que me han ayudado a lo largo de este camino, en reconocimiento de su colaboración con la cual he conseguido llevarlo a cabo. Quisiera agradecer especialmente:

A mis padres, por haber prescindido de contracepción en la Semana Santa de 1984 y por su apoyo incondicional; a mi padre por su inspiración, y a mi madre por su positividad; a todos mis abuelos por su generosidad y por haberme ayudado siempre; a mi hermana Ana María por su constante compañía y por su asistencia técnica; y a mi hermana Natalia por su admiración y por hacerme sentir más grande de lo que soy.

Al Dr. Jordi Xercavins, que en paz descanse, por haberme dado una gran oportunidad; al Dr. Juan José Gómez Cabeza por haber visto potencial en mí; a todo el equipo de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron por su cooperación con el proyecto; a todos los compañeros y residentes del Hospital por haberme ayudado con la recogida de datos; a todo el personal de enfermería y de anestesiología del Hospital por su excelencia asistencial y participación en las cirugías del estudio; a Santiago Pérez-Hoyos y a Eva López Guerrero por su trabajo y ayuda con la metodología y el análisis estadístico.

Al Dr. Antonio Gil Moreno por haber creído en mi desde el principio y por su gran apoyo; y a la Dra. Berta Díaz Feijoo por haberme acompañado y aconsejado durante todos estos años.

Eta batez ere nire maitiari, bera gabe hau guztia ez zelako posible izango.



# ÍNDICE

Índice de tablas .....	i
Índice de ilustraciones .....	iii
Abreviaturas utilizadas .....	v
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Cáncer de Endometrio.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	1
1.1.1.1. Exposición a estrógenos .....	4
1.1.1.2. Antecedentes familiares y síndromes genéticos de cáncer hereditario .....	4
1.1.1.3. Tamoxifeno .....	7
1.1.1.4. Sobrepeso y obesidad .....	7
1.1.1.5. Hiperplasia endometrial .....	9
1.1.1.6. Factores protectores .....	10
1.1.2. Histopatología, genética y biología molecular.....	11
1.1.3. Presentación clínica y diagnóstico.....	15
1.1.3.1. Ecografía transvaginal.....	16
1.1.3.2. Biopsia endometrial .....	17
1.1.3.3. Diagnóstico molecular.....	18
1.1.3.4. Prevención y cribado .....	19
1.1.4. Estudio preoperatorio y de extensión.....	20
1.1.4.1. Estadificación del cáncer de endometrio .....	21
1.1.5. Tratamiento .....	22
1.1.5.1. La cirugía mínimamente invasiva.....	24
1.1.5.2. Grupos de riesgo y terapia adyuvante.....	26
1.1.5.3. Radioterapia adyuvante .....	30
1.1.5.4. Quimioterapia y otros tratamientos adyuvantes .....	33
1.1.6. Seguimiento y pronóstico.....	34
<b>1.2. Cáncer de Ovario .....</b>	<b>35</b>
1.2.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	36
1.2.1.1. Antecedentes familiares y síndromes genéticos .....	37
1.2.1.2. Variables clínicas y antropométricas .....	38
1.2.2. Histopatología, genética y biología molecular.....	40
1.2.3. Presentación clínica y diagnóstico presuntivo .....	43
1.2.3.1. Manejo de las tumoraciones ováricas con sospecha de malignidad .....	43
1.2.3.2. Pruebas de imagen diagnósticas.....	45
1.2.3.3. Marcadores tumorales y modelos de predicción.....	46
1.2.3.4. Prevención y cribado .....	50
1.2.4. Diagnóstico definitivo y estadificación quirúrgicos .....	52
1.2.5. Tratamiento .....	55
1.2.5.1. Cirugía citorreductora.....	55
1.2.5.2. Quimioterapia .....	56
1.2.6. Seguimiento y pronóstico.....	58
<b>1.3. El proceso de estadificación y la linfadenectomía .....</b>	<b>59</b>
1.3.1. Diseminación tumoral .....	59
1.3.2. Estadificación preterapéutica.....	63
1.3.2.1. Técnicas de imagen .....	63
1.3.2.2. Histopatología intraoperatoria .....	66
1.3.2.3. Modelos de predicción de riesgo .....	67
1.3.3. Estadificación quirúrgica .....	70
1.3.3.1. Linfadenectomía: ¿pélvica y/o paraaórtica?.....	71
1.3.3.2. Técnicas quirúrgicas.....	87
1.3.3.3. El acceso transperitoneal .....	100
1.3.3.4. El acceso extraperitoneal .....	104
1.3.3.5. El ganglio centinela .....	111
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>119</b>

2.1.	Hipótesis nula.....	119
2.2.	Hipótesis alternativa.....	119
3.	<b>Objetivos</b> .....	<b>121</b>
3.1.	<b>Objetivo Primario</b> .....	<b>121</b>
3.2.	<b>Objetivos Secundarios</b> .....	<b>121</b>
3.2.1.	Morbilidad quirúrgica.....	121
3.2.2.	Impacto de la vía de abordaje en la morbilidad operatoria.....	121
3.2.3.	Impacto de la obesidad en la morbilidad operatoria.....	121
3.2.4.	Supervivencia y mortalidad.....	121
4.	<b>Material y métodos</b> .....	<b>123</b>
4.1.	<b>Diseño del estudio</b> .....	<b>123</b>
4.2.	<b>Pacientes</b> .....	<b>124</b>
4.2.1.	Grupos de estudio y criterios de inclusión .....	124
4.2.1.1.	Pacientes con cáncer de endometrio.....	124
4.2.1.1.	Pacientes con cáncer de ovario .....	124
4.2.2.	Criterios de exclusión.....	124
4.2.3.	Procedimiento quirúrgico protocolo de tratamiento .....	125
4.2.3.1.	Procedimientos de estadificación quirúrgica .....	126
4.2.3.2.	Linfadenectomía paraaórtica laparoscópica.....	127
4.2.3.3.	Tratamiento adyuvante.....	130
4.2.4.	Consentimiento y Aleatorización.....	131
4.3.	<b>Variables del estudio</b> .....	<b>132</b>
4.3.1.	Variables descriptivas.....	132
4.3.1.1.	Variables clínicas.....	132
4.3.1.2.	Variables histopatológicas.....	133
4.3.2.	Variable principal: recuento ganglionar aórtico.....	134
4.3.3.	Variables de morbilidad operatoria.....	134
4.3.3.1.	Variables características de la cirugía .....	134
4.3.3.2.	Variables relativas a las complicaciones.....	136
4.3.4.	Variables relativas a la vía de abordaje .....	137
4.3.5.	Variables de medición de la obesidad .....	138
4.3.6.	Variables de mortalidad y supervivencia.....	139
4.4.	<b>Recogida de datos</b> .....	<b>139</b>
4.5.	<b>Análisis estadístico y cálculo de la muestra</b> .....	<b>140</b>
4.6.	<b>Plan de trabajo y aplicabilidad</b> .....	<b>141</b>
4.6.1.	Inclusión de pacientes.....	141
4.6.2.	Seguimiento de las pacientes.....	141
4.6.3.	Análisis de los datos y realización del manuscrito.....	141
5.	<b>Resultados</b> .....	<b>143</b>
5.1.	<b>Análisis descriptivo del grupo total</b> .....	<b>143</b>
5.2.	<b>Análisis descriptivo de los grupos de estudio</b> .....	<b>147</b>
5.3.	<b>Análisis estadístico de los grupos de estudio</b> .....	<b>149</b>
5.3.1.	Recuento ganglionar aórtico.....	149
5.3.1.1.	Recuento total de ganglios aórticos.....	149
5.3.1.2.	Recuento ganglionar supramesentérico e inframesentérico.....	150
5.3.1.3.	Afectación ganglionar aórtica.....	151
5.3.2.	Morbilidad quirúrgica.....	153
5.3.2.1.	Resultados quirúrgicos y morbilidad quirúrgica indirecta .....	153
5.3.2.2.	Morbilidad quirúrgica directa: complicaciones.....	156
5.3.3.	Impacto de la vía de abordaje en la morbilidad operatoria.....	158
5.3.4.	Impacto de la obesidad en la morbilidad operatoria.....	162
5.3.5.	Análisis de supervivencia.....	167
6.	<b>Discusión</b> .....	<b>171</b>
6.1.	<b>Resultados globales del estudio</b> .....	<b>176</b>
6.2.	<b>Recuento del número de ganglios aórticos</b> .....	<b>177</b>
6.2.1.	Recuento ganglionar aórtico total.....	177

6.2.2.	Recuento ganglionar supramesentérico e inframesentérico .....	182
6.2.3.	Afectación ganglionar aórtica .....	183
<b>6.3.</b>	<b>Morbilidad quirúrgica .....</b>	<b>184</b>
6.3.1.	Resultados quirúrgicos y morbilidad quirúrgica indirecta .....	184
6.3.2.	Morbilidad quirúrgica directa: complicaciones .....	186
<b>6.4.</b>	<b>Impacto de la vía de abordaje.....</b>	<b>190</b>
<b>6.5.</b>	<b>Impacto de la obesidad .....</b>	<b>193</b>
<b>6.6.</b>	<b>La biopsia selectiva del ganglio centinela: una alternativa prometedora.....</b>	<b>195</b>
<b>6.7.</b>	<b>Aportaciones del estudio .....</b>	<b>196</b>
<b>6.8.</b>	<b>Limitaciones del estudio .....</b>	<b>198</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>201</b>
<b>8.</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>203</b>
<b>9.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>267</b>
	Anexo 1: consentimiento informado .....	267
	Anexo 2: Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (2009).....	272
<b>10.</b>	<b>Certificado de dirección.....</b>	<b>274</b>







## Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de endometrio	3
Tabla 2. Características de los tipos histológicos descritos por Bokhman	4
Tabla 3. Tipos histológicos de carcinoma endometrial según la OMS	11
Tabla 4. Clasificación genética del cáncer endometrial: 4 tipos distintos	14
Tabla 5. Estudio preoperatorio y de extensión del cáncer endometrial	21
Tabla 6. Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de endometrio (2009)	22
Tabla 7. Perspectiva general del tratamiento del cáncer de endometrio	24
Tabla 8. Diferentes clasificaciones de riesgo del cáncer endometrial	28
Tabla 9. Sistema de clasificación europeo de riesgo para el cáncer de endometrio utilizado en la actualidad	29
Tabla 10. Factores de riesgo asociados al cáncer de ovario	39
Tabla 11. Clasificación del cáncer epitelial de ovario: 5 tipos de enfermedad	42
Tabla 12. Estudio preoperatorio y de extensión ante una masa anexial sospechosa	44
Tabla 13. Criterios simples del grupo IOTA para caracterizar las masas anexiales	45
Tabla 14. Índice de riesgo de malignidad (RMI) para tumores ováricos	48
Tabla 15. Clasificación del riesgo de malignidad según los Simple Rules ( <i>SRrisk</i> )	50
Tabla 16. Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (2014)	54
Tabla 17. Pruebas de imagen utilizadas en la estadificación prequirúrgica del cáncer endometrial y ovárico	64
Tabla 18. Clasificación de la linfadenectomía según Querleu	72
Tabla 19. Características de los estudios sobre la linfadenectomía en cáncer de endometrio inicial	79
Tabla 20. Comparación de trazadores para la BSGC	113
Tabla 21. Resumen de los metaanálisis sobre el ganglio centinela en cáncer de endometrio	114
Tabla 22. Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (AAC)	133
Tabla 23. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Dindo-Clavien	137
Tabla 24. Distribución de casos en la muestra según estadio FIGO y grado histológico	144
Tabla 25. Afectación ganglionar en la muestra	145
Tabla 26. Distribución del tratamiento adyuvante	146
Tabla 27. Características de los tumores en cada grupo	147
Tabla 28. Características de las pacientes en cada grupo	148

Tabla 29. Comparación del número total de ganglios	149
Tabla 30. Comparación del número de ganglios supramesentéricos	150
Tabla 31. Comparación del número de ganglios inframesentéricos	151
Tabla 32. Afectación ganglionar en cada grupo	152
Tabla 33. Comparación de resultados operatorios	153
Tabla 34. Comparación de las complicaciones quirúrgicas	157
Tabla 35. Morbilidad quirúrgica de la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica	158
Tabla 36. Comparación de las variables según el abordaje quirúrgico: convencional vs asistido por robot	161
Tabla 37. Ventajas y desventajas del acceso transperitoneal vs extraperitoneal	174
Tabla 38. Estudios que comparan la LPAL extraperitoneal y transperitoneal	178
Tabla 39. Comparación de resultados de la LPAL extraperitoneal y transperitoneal. Serie retrospectiva de Lille (1992–2007)	179

## Índice de ilustraciones

Figura 1. Diferentes clasificaciones del cáncer de endometrio y un ejemplo de clasificación “integral”	15
Figura 2. Tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio	30
Figura 3. Vías de diseminación linfática en el cáncer de endometrio	60
Figura 4. Ganglios linfáticos más frecuentemente afectados en el cáncer de endometrio	61
Figura 5. Vías de diseminación linfática y ganglios centinela en el cáncer de endometrio según Geppert	62
Figura 6. Nomograma de AlHilli et ál. para predecir el compromiso ganglionar en cáncer de endometrio en estadio inicial	69
Figura 7. Nomograma de Bogani et ál. para predecir las metástasis ganglionares pélvicas en CEO aparentemente inicial	70
Figura 8. Límites anatómicos y niveles de la linfadenectomía	72
Figura 9. Diseño de los estudios analizando el beneficio de la linfadenectomía en cáncer de endometrio	76
Figura 10. Complicaciones postquirúrgicas severas en el tratamiento del cáncer de endometrio, laparoscopia vs. laparotomía: resumen del metaanálisis de Galaal et ál.	88
Figura 11. Complicaciones postquirúrgicas en el tratamiento del cáncer de ovario inicial, laparoscopia vs. laparotomía: resumen del metaanálisis de Lu et ál.	89
Figura 12. Probabilidad de conversión a laparotomía según IMC en el estudio LAP2	99
Figura 13. Posición de la paciente para la LPAL transperitoneal	100
Figura 14. Disposición esquemática del quirófano en la LPAL transperitoneal	101
Figura 15. Disposición del equipo quirúrgico en la LPAL transperitoneal	101
Figura 16. Posición de los trocares para la LPAL transperitoneal	102
Figura 17. Suspensión del peritoneo en la LPAL transperitoneal	103
Figura 18. Posición de los trocares para la LPAL transperitoneal asistida por robot	104
Figura 19. Posición de la paciente para la LPAL extraperitoneal	105
Figura 20. Disposición esquemática del quirófano en la LPAL extraperitoneal	106
Figura 21. Posición de los cirujanos en la LPAL extraperitoneal	106
Figura 22. Técnica para la LPAL extraperitoneal descrita por Vasilev y McGonigle	107
Figura 23. Creación del espacio extraperitoneal: técnica francesa	108
Figura 24. Posición de los trocares para la LPAL extraperitoneal	109
Figura 25. Perforación accidental del peritoneo en una LPAL extraperitoneal	109

Figura 26. Posición de los trocares para la LPAL extraperitoneal asistida por robot según Magriña et ál.	110
Figura 27. Visualización del ganglio centinela con NIR/ICG	113
Figura 28. Supervivencia de la enfermedad metastásica de bajo volumen en cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto	117
Figura 29. Posición del robot para el doble docking	129
Figura 30. Disposición de los trocares y del robot para la LPAL extraperitoneal	130
Figura 31. Medidas antropométricas abdominales	138
Figura 32. Tipos de obesidad según la distribución del tejido adiposo	139
Figura 33. Diagrama de flujo CONSORT del progreso del estudio	143
Figura 34. Diagrama de cajas para el número total de ganglios	149
Figura 35. Diagrama de cajas para el número de ganglios supramesentéricos	150
Figura 36. Diagrama de cajas para el número de ganglios inframesentéricos	151
Figura 37. Comparación de la estancia hospitalaria (Kaplan-Meier)	154
Figura 38. Tiempo quirúrgico según abordaje y técnica de acceso	160
Figura 39. Correlación entre IMC y SAD	163
Figura 40. Diagrama de cajas para el SAD según el grupo	163
Figura 41. Relación entre obesidad y tiempo quirúrgico: IMC vs. SAD	164
Figura 42. Conversión quirúrgica y SAD	165
Figura 43. Relación entre obesidad y sangrado operatorio: IMC vs. SAD	166
Figura 44. Relación entre obesidad y estancia hospitalaria: IMC vs. SAD	167
Figura 45. Relación entre obesidad y número de ganglios: IMC vs. SAD	167
Figura 46. Comparación de la función de supervivencia global (Kaplan-Meier)	168
Figura 47. Comparación de la función de supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier)	169
Figura 48. Visualización endoscópica y esquemática de la LPAL extraperitoneal	175
Figura 49. Visualización endoscópica y esquemática de la LPAL transperitoneal	175
Figura 50. Recuento ganglionar según acceso y tipo de neoplasia, resultados del grupo de Lille (2000–2007)	180
Figura 51. Resumen del tiempo operatorio en el metaanálisis comparando la LPAL extraperitoneal vs transperitoneal	185
Figura 52. Comparación de la morbilidad de cada técnica en nuestro estudio	187
Figura 53. Resumen de las complicaciones intraoperatorias en el metaanálisis comparando la LPAL extraperitoneal vs transperitoneal	189

## Abreviaturas utilizadas

AAC	Comorbilidad ajustada a la edad ( <i>Age Adjusted Comorbidity</i> )
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
BT	Braquiterapia
CHMO	Cáncer Hereditario de Mama y Ovario
CI	Intervalo de confianza
DE	Desviación Estándar
DIU	Dispositivo intrauterino
Eco TV	Ecografía transvaginal
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GOG	Gynecologic Oncology Group
HR	<i>Hazard Ratio</i> (razón de tasas)
H-E	Hematoxilina-Eosina
IHQ	Inmunohistoquímica
IMC	Índice de Masa Corporal
ITC	Células tumorales aisladas ( <i>Isolated Tumoral Cells</i> )
LPAL	Linfadenectomía paraaórtica laparoscópica
LR	<i>Likelihood Ratio</i> (razón de probabilidad)
MSKCC	Memorial Sloan–Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service (UK)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i> (razón de probabilidades)
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones
QALY	Año de vida ajustado por calidad (siglas en inglés)
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SERGS	Society of European Robotic Gynaecological Surgery
SERM	Modulador Selectivo de los Receptores de Estrógenos
SG	Supervivencia Global (en inglés OS)
SGO	Society of Gynecologic Oncologists
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad (en inglés DFS o RFS)
TC	Tomografía Computarizada
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WHR	Índice cintura/cadera ( <i>waist/hip ratio</i> )







# 1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de las neoplasias ginecológicas ha visto un cambio a lo largo del tiempo con la evolución de la medicina. Desde finales del siglo pasado, hemos presenciado una drástica disminución de la incidencia del cáncer de cérvix y de mama. En el primero, ha sido gracias a la introducción del cribado poblacional sistemático y la vacuna del virus de papiloma humano (VPH), y en el segundo fruto de la mejora de los métodos de detección precoz y de tratamiento. Sin embargo, la incidencia del cáncer de ovario se ha mantenido estable en España en los últimos 20 años y la del cáncer de endometrio se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas [1].

En la evolución de estas últimas dos neoplasias han influido varios factores como el aumento en la esperanza de vida, o la influencia de los cambios asociados a la modernización de la sociedad (ambientales, estilos de vida, etc.). Pero sobre todo debido a la creciente epidemia de obesidad a nivel mundial, ya que ésta es un conocido factor de riesgo independiente del cáncer de endometrio y ovario, además de ser responsable de más de 10 tipos de cáncer en el ser humano [2–4].

## 1.1. Cáncer de Endometrio

El cáncer de endometrio es el carcinoma del tracto genital femenino más frecuente en las mujeres de los países desarrollados, y el segundo a nivel mundial. Es la tercera neoplasia ginecológica más frecuente después del cáncer de mama y de cérvix en todo el mundo [1].

No obstante, existen diferencias a nivel global según la raza y la localización geográfica. Suele presentarse más en mujeres postmenopáusicas, y aunque no existe un cribado poblacional, su diagnóstico suele realizarse en estadios iniciales gracias a su presentación clínica temprana. También tiene un mejor pronóstico que otros tipos de neoplasias ginecológicas con una alta tasa de curación, y una supervivencia global a 5 años superior al 80%. Desafortunadamente, por todo lo anterior se ha considerado erróneamente como una entidad poco agresiva y con escaso impacto en la calidad y esperanza de vida de la mujer.

### 1.1.1. Epidemiología y factores de riesgo

En las últimas tres décadas la incidencia ha aumentado aproximadamente un 1% anual. En los Estados Unidos, donde la incidencia es mayor, en parte por su elevada tasa de obesidad, la incidencia acumulada a lo largo de la vida de la mujer ha alcanzado cifras preocupantes: entre 2011 y 2013 la probabilidad estimada de que una mujer estadounidense desarrollase

cáncer de endometrio era de 1 en 36 [2]. La misma probabilidad para una mujer española en el 2017 era de 1 en 55 [5].

En España, en el año 2012 el carcinoma de endometrio ya era la tercera neoplasia más prevalente en las mujeres después del cáncer de mama y de intestino grueso. La incidencia estimada en 2015 fue de 6.16 por cada 100 000 mujeres. En ese mismo año, el cáncer del cuerpo uterino superó por primera vez al de pulmón pasando a ser la tercera neoplasia más frecuente diagnosticada en las mujeres [5,6]. Según datos del mismo año, la mortalidad atribuible al cáncer de endometrio fue de 2.62 por 100 000, con rangos según la provincia entre 1.48 y 5.83 [7].

Esta tasa de mortalidad específica en España ha aumentado en los últimos años, llegando a superar al cáncer de ovario en 2014 (2 185 muertes, vs. 2.152 muertes por cáncer de ovario), pese a que éste último siempre ha sido considerado la neoplasia más letal del tracto genital [6].

La mortalidad a nivel global también ha incrementado en los últimos años, por ejemplo, en los EEUU un 2% anual entre 2010 y 2014 [2].

Históricamente se han descrito múltiples factores de riesgo para el cáncer de endometrio (Tabla 1). Más adelante se detallarán los más importantes dado que pueden ayudar a seleccionar a las pacientes con un mayor riesgo.

No obstante, no fue hasta 1983 cuando Bokhman postuló su hipótesis sobre la existencia de dos tipos patogénicos distintos de neoplasias endometriales basado en complejas alteraciones endocrinas y metabólicas. Esencialmente, el tipo I es estrógeno dependiente y su evolución es progresiva, por lo que aparece cercano a la menopausia y tiene mejor pronóstico. El tipo II es de histología no-endometriode, y su evolución es menos predecible (Tabla 2).

**Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de endometrio**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Riesgo Relativo (RR)</b>
Riesgo familiar o genético (Lynch II)	5–20
Exposición a estrógenos exógenos	10–20
Obesidad	
<i>Sobrepeso</i>	1.2–1.5
<i>Obesidad grado I</i>	1.7–2.5
<i>Obesidad grado II</i>	2.2–4.5
<i>Obesidad grado III</i>	3.1–7.1
Antecedente de cáncer de mama	>5
Nuliparidad	3
Tratamiento previo con Tamoxifeno	2–7.5
Edad avanzada	2–3
Menopausia tardía (>55 años)	2–3
Historia de esterilidad	2–3
Diabetes mellitus	1.3–3
Hipertensión arterial	1.3–3
Menarquia temprana	1.5–2
Síndrome de ovarios poliquísticos (anovulación crónica)	1.5

Referencias: [8–12]

Estos hallazgos fueron posteriormente corroborados por múltiples estudios, y gracias a esta clasificación el manejo del cáncer de endometrio mejoró durante los siguientes 20 años, con un incremento progresivo de la supervivencia. Algunos estudios han caracterizado los factores de riesgo para cada tipo (I y II) [13].

Sin embargo, esta visión dicotómica de la enfermedad posteriormente ha sido contestada con la afluencia de nuevos hallazgos moleculares e histológicos que han permitido una clasificación más completa y basada en cambios moleculares o genéticos más que en fenotipos clínicos. La clasificación genética será descrita más adelante.

**Tabla 2. Características de los tipos histológicos descritos por Bokhman**

	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>
Proporción	60–70%	30–40%
Capacidad reproductiva	Disminuida	Normal
Historia menstrual	Anovulación	Normal
Inicio menopausia	> 50 años	< 50 años
Patología endometrial previa o subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a síndrome metabólico*	Si	No
Grado tumoral	Bajo (G1–2)	Alto (G3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial de diseminación ganglionar linfática	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%
Tipo histológico	Endometrioides	Seroso
Expresión de receptores a estrógenos y/o progestágenos	Alta	Baja
Estadio (FIGO) al diagnóstico	Inicial (I–II)	Avanzado (III–IV)

\* Originalmente Bokhman describió la cohorte Tipo I con altas tasas de obesidad, hiperlipemia, hipertensión y diabetes mellitus, hoy en día reconocidas como síndrome metabólico. Las variables en gris no fueron descritas en el estudio original, pero fueron añadidas tras investigaciones posteriores. Referencias: [14,15]

#### *1.1.1.1. Exposición a estrógenos*

El factor de riesgo soportado por la evidencia más robusta es la exposición a estrógenos. Datos obtenidos de múltiples estudios aleatorizados controlados, de cohortes y de casos y controles demuestran que el uso de estrógenos aislados (sin combinación con progestinas/progestágenos) durante  $\geq 5$  años aumenta significativamente el riesgo de presentar cáncer de endometrio. Específicamente, es más del doble comparado con mujeres que nunca han usado terapia estrogénica [16–23].

#### *1.1.1.2. Antecedentes familiares y síndromes genéticos de cáncer hereditario*

Uno de los factores de riesgo más importantes es la presencia de uno o más casos de adenocarcinoma endometrial en la familia. Una revisión sistemática de la literatura demostró que el riesgo de padecer cáncer de endometrio aumentaba al tener un familiar directo afecto de carcinoma endometrial (RR 1.82; 95% CI, 1.65–1.98), o de cáncer colorrectal (RR 1.17;

95% CI, 1.03–1.31) [24]. Además, otro estudio encontró que tener uno o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de endometrio aumenta el riesgo de padecerlo independientemente de otros factores como el estilo de vida (OR 2.0; 95% CI, 1.24–3.37) [25].

El riesgo es mayor cuando existen síndromes genéticos asociados a una alta incidencia de neoplasias ginecológicas. Gracias a la identificación de estos síndromes se puede ofrecer un cribado personalizado y estrategias reductoras de riesgo.

En el caso del carcinoma endometrial se estima que aproximadamente un 3–6% de los casos es de etiología hereditaria [26].

*Síndrome de Lynch*: también conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC por sus siglas en inglés), es una condición hereditaria que incrementa la probabilidad de padecer varios tipos de cáncer (principalmente colorrectal, endometrial, y ovárico). Es causado por una variante germinal en los genes MMR (del inglés *mismatch repair*), implicados en la reparación del ADN, además de la inestabilidad de microsatélites. Se han identificado mutaciones asociadas a este síndrome en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PSM2* y *EPCAM* [27]. La incidencia estimada en la población general es de 1 en 300 a 1 en 100 mujeres y tiene una herencia autosómica dominante [28–30]. La edad mediana de presentación de los casos de adenocarcinoma de endometrio en estas pacientes es de 48 años, casi 20 años antes que en la población general [31]. Además, suelen ser tumores de histología endometriode, aunque también pueden ser serosos, de células claras, o carcinosarcomas [32]. Hasta un 50% de las pacientes con síndrome de Lynch presentan cáncer de endometrio como tumor centinela [33,34]. El riesgo de padecer una neoplasia endometrial a lo largo de la vida oscila entre 40 y 60%. Se recomienda una valoración por un genetista en casos de neoplasias endometriales que afecten el segmento uterino inferior, tumores sincrónicos de ovario-endometrio, o bien aquellos de histología mixta, indiferenciada o desdiferenciada [27].

Aunque el diagnóstico del síndrome de Lynch se realizaba inicialmente en base a unos criterios clínicos (de Ámsterdam y Bethesda) su rendimiento era insuficiente [35,36]. Por ello se han diseñado modelos específicos de valoración del riesgo (PREMM<sub>1,2,6</sub>, MMRpredict, y MMRpro) ofrecidos a pacientes con cáncer colorrectal [37–39]. Además, gracias a la incorporación de las técnicas genéticas y de inmunohistoquímica (IHQ) se ha mejorado la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico [40].

*Síndrome de Cowden*: es causado por una variante patológica germinal del gen supresor de tumores *PTEN* (del inglés *Phosphatase and Tensin homologue*) que se localiza en el cromosoma 10q23.3. Es también autosómico dominante, pero de penetrancia y expresividad variable. Se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas, lesiones cutáneas y en el sistema nervioso central, además de un aumento del riesgo de presentar neoplasias en la mama (25–50%), el endometrio, la glándula tiroides (3–10%) y el tracto genitourinario. Su incidencia es desconocida y difícil de estimar, pero se calcula que la prevalencia—aunque subestimada, se encuentra entre 1 en 200 000 y 1 en 25 000 [27,41]. La mutación a nivel del gen *PTEN* es la más frecuente entre las pacientes con cáncer de endometrio, se estima que un 40% de ellas la presentan. El riesgo de que una paciente afecta de este síndrome sea diagnosticada de adenocarcinoma de endometrio es de 13–19%, un riesgo mucho mayor que el de la población general. Además, aproximadamente en el 12% de las mujeres con este síndrome se encuentra el cáncer de endometrio como neoplasia centinela. En estos casos la edad de presentación suele ser de 30–50 años, aunque se han reportado casos por debajo de los 20 años. La histología más frecuente es de tipo endometriode, aunque puede variar. El diagnóstico del síndrome de Cowden es inicialmente clínico en base a unos criterios preestablecidos y se confirma tras el hallazgo de la variante germinal *PTEN* mediante IHQ o análisis genético [27,42–45]. En general se recomienda una valoración por un genetista en mujeres con cáncer de endometrio que además presenten triquilemomas cutáneos o hamartomas mamarios o gastrointestinales [27].

*Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (CHMO)*: es una condición hereditaria que confiere un riesgo elevado de diversas neoplasias ginecológicas, sobre todo de mama (40%–85%) y ovario (10–39%), y es tal vez el más conocido de los síndromes. La mayoría de los CHMO es causada por una variante en los genes *BRCA 1* y *2*, la cual también se ha asociado a tumores malignos de la trompa, colon, páncreas y melanoma [46]. Datos recientes de estudios moleculares [47] han sugerido una relación entre el adenocarcinoma seroso de endometrio de alto grado (que representa un 10% de todas las neoplasias endometriales) y este síndrome, ya que comparte muchas características con el carcinoma seroso de alto grado de ovario y primario peritoneal—una neoplasia muy frecuente en las mujeres con este síndrome. Además de tener un pronóstico muy similar (y malo), su comportamiento clínico es parecido, tienen muchas alteraciones genéticas en común, y responden de forma análoga a los mismos agentes terapéuticos. Sin embargo, actualmente el cáncer seroso de endometrio no forma parte del espectro del síndrome CHMO [27,48–50].

Gracias a los avances tecnológicos en biología molecular, hoy en día se pueden determinar cambios moleculares o genéticos en pacientes con adenocarcinoma endometrial (ver más adelante) que de presentarse en un caso aislado nos instarían a realizar la búsqueda de algunos de estos síndromes genéticos.

#### *1.1.1.3. Tamoxifeno*

Aunque existe evidencia que demuestra un aumento del riesgo de sufrir cáncer endometrial en las mujeres que han recibido tratamiento con tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, o SERM en inglés), dicho incremento no tiene impacto en el pronóstico ni aumenta la mortalidad de las pacientes [51,52]. Además, este efecto no se ha evidenciado en el tratamiento con otros SERM como el raloxifeno, que incluso ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de endometrio [53]. Por lo tanto, el raloxifeno podría ser utilizado de preferencia en pacientes que requieran tratamiento con un SERM y presenten riesgo incrementado de cáncer de endometrio.

Por otra parte, en un análisis llevado a cabo en nuestro centro (datos no publicados), en pacientes asintomáticas tratadas con tamoxifeno que presentaban un grosor endometrial <5 mm no se detectó un aumento en la incidencia de cáncer de endometrio.

#### *1.1.1.4. Sobrepeso y obesidad*

El cáncer de endometrio fue la primera neoplasia en la que se demostró una relación directa entre cáncer y obesidad. Ésta última es un factor de riesgo independiente para el adenocarcinoma endometrial y uno de los más importantes por su carácter epidémico hoy en día, su influencia a nivel molecular, así como su implicación en la carcinogénesis y el pronóstico de las pacientes [54,55]. Desde la década de los cincuenta hasta finales del siglo XX la mortalidad por cáncer de endometrio disminuyó gradualmente, pero a partir del inicio del siglo XXI empezó a aumentar paulatinamente, de manera paralela a la epidemia progresiva de la obesidad [2]. En 2012 se estimó que casi un cuarto de todos los casos de cáncer a nivel mundial hubieran podido ser evitados si el IMC (Índice de Masa Corporal, cociente del peso en kg por la talla en m al cuadrado) de la población se hubiera mantenido estable desde 1982 [4].

El riesgo de carcinoma endometrial atribuible a la obesidad es de un 34% a nivel mundial, 45.2% en la población europea (el más alto de todos los tipos de cáncer asociados a obesidad en el continente), y hasta de un 56.8% en los EE.UU. [3,54]. Arnold et ál. calcularon que si

el IMC de la población se hubiera mantenido estable entre 1982 y 2002 se hubiera podido evitar el 8.6% de las neoplasias del cuerpo uterino [3].

Se ha demostrado una asociación dosis-respuesta entre el aumento de peso, el IMC y otras medidas antropométricas con el aumento del riesgo de cáncer de endometrio [56–58]. Un estudio determinó que por cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> del IMC el riesgo de cáncer de endometrio aumentaba en más de un 160% (RR 1.63; 95% CI, 1.52–1.75) [59]. Sin embargo, el IMC como marcador aislado es un pobre pronosticador del riesgo para la salud, y la presencia de otras comorbilidades es en ocasiones más importante [60]. Los adipocitos de la grasa visceral abdominal son metabólicamente más activos que los de la grasa subcutánea, de manera que la medida de la obesidad debe tener esto en cuenta. Por esto, la llamada obesidad abdominal, y específicamente la grasa intraabdominal o visceral, se ha asociado al síndrome metabólico, a una mayor morbilidad cardiovascular y mortalidad global [61,62], en especial cuando se compara a la obesidad en general determinada solo por el IMC [63].

Los mecanismos moleculares por los cuales la obesidad está implicada en la carcinogénesis tienen que ver con el metabolismo de las hormonas sexuales, y los lípidos. La hiperinsulinemia crónica tiene efectos carcinogénicos directos e indirectos demostrados, al afectar a la producción de esteroides sexuales endógenos [64], y a los niveles del factor de crecimiento IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) [65]. Estudios clínicos y experimentales demuestran que este aumento de los niveles de esteroides sexuales, y la falta de regulación progestágena, favorece la aparición de neoplasias endometriales dado su papel central en el ciclo celular (regulación de la diferenciación, proliferación e inducción de apoptosis celular) [66–68]. Esto por supuesto está relacionado con el aumento de riesgo observado en pacientes usuarias de terapia estrogénica “sin oposición” o en aquellas “anovuladoras” crónicas, como fue mencionado previamente. Por otro lado, la obesidad también influye en el potencial metastásico de las neoplasias, ya que las adipocinas (proteínas secretadas por el tejido adiposo), además de estar directamente relacionadas con el cáncer de endometrio y ovario [69], también afectan la angiogénesis, y las respuestas inmune e inflamatoria [70].

El cáncer de endometrio es de todos los tumores el más afectado por la obesidad también en términos de mortalidad. Un estudio realizado en EE.UU. que incluyó casi 500 000 mujeres, con 16 años de seguimiento, encontró que la mortalidad por carcinoma endometrial era aproximadamente 6 veces mayor en las mujeres con un IMC  $\geq 40$  comparado con las mujeres con peso normal (RR 6.25; 95% CI, 3.75–10.42). En cambio, la mortalidad de todos los cánceres en general aumentó 1.62 veces en estas mujeres obesas (95% CI, 1.40–1.87). Se

estima que en EE.UU. casi un 20% de las muertes en mujeres son atribuibles al sobrepeso y a la obesidad [71].

En España la epidemia de obesidad también ha tenido consecuencias preocupantes. El estudio epidemiológico prospectivo FRESCO [72] publicado recientemente incluyó más de 50 000 pacientes de 7 comunidades autónomas, y demostró que las mujeres son las más afectadas por la obesidad. Las pacientes con sobrepeso y obesidad mostraron un aumento significativo del riesgo de muerte por cáncer con un HR de 3.98 (95% CI, 1.53–10.37) y 11.61 (95% CI, 1.93–69.72) respectivamente, al compararlas con las mujeres de peso normal. En cambio, en la población masculina el aumento del riesgo fue mucho menor, y solo evidente en hombres obesos (HR 1.62; 95% CI, 1.03–2.54).

En algunos estudios se han obtenido datos contradictorios acerca de la influencia de la obesidad en el cáncer de endometrio, esto podría explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la falta de control de factores de confusión en algunos estudios y la forma de medir la obesidad (únicamente mediante el IMC). No obstante, la obesidad se ha estudiado como factor independiente pronóstico del cáncer endometrial y se ha demostrado que a mayor IMC previo al diagnóstico mayor es la mortalidad global y específica por cáncer de endometrio independiente del grado tumoral [73].

La influencia de la obesidad no es tampoco la misma para todos los tipos de carcinoma de endometrio. De acuerdo a la clasificación de Bokhman, la obesidad aumenta significativamente más el riesgo de carcinoma de endometrio tipo I [10], esto es debido probablemente a los efectos del síndrome metabólico y al exceso de hormonas esteroideas explicado anteriormente.

Por otro lado, múltiples estudios han demostrado que la obesidad afecta negativamente a los desenlaces de la cirugía y empeora el pronóstico (ver más adelante).

#### *1.1.1.5. Hiperplasia endometrial*

Es bien sabido que la hiperplasia endometrial es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio, ya que ha sido identificada como lesión precursora del mismo (apartado 1.1.2). Por otra parte, es importante resaltar el antecedente de hiperplasia endometrial sin atipia como factor de riesgo, ya que, aunque suele ser un hallazgo tranquilizador en las pacientes con metrorragia postmenopáusica—el principal síntoma previo al diagnóstico de cáncer de endometrio—, se ha visto que estas mujeres tienen más riesgo de padecerlo en un futuro. Esto fue descrito en un estudio reciente el cual demostró que las pacientes con historia de metrorragia postmenopáusica tenían más riesgo de padecer adenocarcinoma endometrial en

el futuro. Las mujeres en cuyo estudio inicial se encontró un grosor endometrial por ecografía transvaginal (Eco TV) >4 mm e hiperplasia sin atipia en la biopsia, tenían un riesgo 17 veces mayor (tasa estandarizada de incidencia, SIR 17.15; 95% CI, 1.93–61.93) [74].

#### *1.1.1.6. Factores protectores*

Es bien sabido que, en pacientes con hiperestrogenismo secundario a anovulación crónica, el consumo de anticonceptivos hormonales y el uso de gestágenos en forma de liberación continuada local con DIU de levonorgestrel ejercen una función protectora [75].

La lactancia y la paridad también son conocidos factores reductores de riesgo. Esto ha sido confirmado por estudios de casos y controles en los que se observó una reducción del riesgo de 42–72% [76,77].

Aunque también hay evidencia que sostiene que las fumadoras de 20 cigarrillos o más tienen menos riesgo de ser diagnosticadas de carcinoma endometrial [78], los efectos deletéreos para la salud con el consiguiente aumento de la mortalidad global (por enfermedad cardiovascular y otros tipos de cáncer) hacen que este hábito no tenga ninguna utilidad.

Visto que muchos de los factores de riesgo tienen que ver con los hábitos de vida, y muchos de ellos son modificables, se ha estudiado el efecto de mejorar estos aspectos para reducir el riesgo de padecer carcinoma endometrial. Hay evidencia de buena calidad que afirma que la actividad física disminuye el riesgo de cáncer de endometrio. Un metaanálisis encontró que las mujeres más activas ( $\geq 15$  horas de ejercicio semanal) tenían casi un 30% menos de riesgo (RR 0.73; 95% CI, 0.58–0.93) comparado con las más sedentarias. No hay datos suficientes aún sobre la disminución de peso y el riesgo de cáncer de endometrio. Sin embargo, un reciente metaanálisis encontró que las mujeres sometidas a cirugía bariátrica presentaron menor riesgo de cáncer de endometrio (RR 0.40; 95% CI, 0.20–0.79) [79]. Incluso hay estudios que han planteado la reducción quirúrgica de peso como un potencial tratamiento de las lesiones precursoras o premalignas [80–82].

Queda claro que por todo lo anteriormente expuesto el cáncer de endometrio es una patología que por su pasado había sido falsamente considerada como poco agresiva pero seguramente fruto de la epidemia de obesidad, entre otros factores, ha resurgido como una de las neoplasias protagonistas en la mujer.

### 1.1.2. Histopatología, genética y biología molecular

En cuanto a la histología, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha ayudado a definir de forma global los diferentes tipos histológicos de la enfermedad. En la siguiente tabla se resumen los tipos histológicos de carcinoma de endometrio según la OMS en la actualidad.

**Tabla 3. Tipos histológicos de carcinoma endometrial según la OMS**

Carcinoma endometriode de endometrio (usual y variantes)
Adenocarcinoma mucinoso
Adenocarcinoma seroso
Adenocarcinoma de células claras
Adenocarcinoma mixto
Tumores neuroendocrinos
Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado
Otros

Modificado de [83]

El carcinoma endometriode, y sus variantes, son frecuentemente precedidos por lesiones precursoras proliferativas endometriales que tradicionalmente han estado catalogadas en diferentes tipos de clasificaciones. La clasificación de la OMS de 2014 unifica estos sistemas de clasificación [83]. Para ello, define dos tipos de lesiones precursoras:

- 1) *Hiperplasia sin atipia*: es una proliferación glandular, sin células atípicas, que obedece a un estímulo estrogénico exagerado, con un riesgo 3–4 veces mayor de cáncer de endometrio. La progresión a adenocarcinoma endometrial ocurre en el 1–3% de estas mujeres.
- 2) *Hiperplasia atípica o Neoplasia Intraepitelial Endometrial (EIN)*: ahora llamada EIN (por sus siglas en inglés), se caracteriza por un marcado incremento del volumen glandular, con una alteración citológica (atipia) significativa en relación al endometrio adyacente. Esta lesión, que es clonal desde un punto de vista molecular, algunas veces proviene de un foco de hiperplasia sin atipia, y se asocia a una mayor incidencia de adenocarcinoma de endometrio. Hasta el 30% de pacientes con EIN en una biopsia, muestra focos de carcinoma endometriode en la pieza de histerectomía, aunque el tumor suele ser de bajo grado y escasamente invasor. Los estudios que evalúan el riesgo a largo plazo hablan de un riesgo 14–45 veces superior.

El carcinosarcoma o Tumor Mulleriano Mixto Maligno (TMMM), previamente considerado un tipo de sarcoma (y a priori no de origen endometrial), se considera hoy en día como una variante pobremente diferenciada de adenocarcinoma dada su historia natural y su transformación morfológica de componente epitelial. Por ello, se incluye en esta clasificación y no en la de sarcomas uterinos.

Dada la utilidad clínica y la amplia difusión de la clasificación previamente mencionada de Bokhman, muchos hallazgos posteriores se han puesto en paralelo y han permitido completarla. Los primeros estudios complementarios utilizaron técnicas de IHQ para caracterizar diferentes alteraciones moleculares con implicaciones en el pronóstico.

En algunos casos los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de un carcinoma endometriode grado (G) G1 o G2, y en estos casos se usa la denominación de *Carcinoma desdiferenciado*. Este tipo de tumores pueden asociarse a la presencia de inestabilidad de microsátélites (ver más adelante) y en ocasiones al síndrome de Lynch. En general son lesiones de mal pronóstico.

Los carcinomas mixtos (de histología endometriode y serosa) están definidos cuando uno de los dos componentes representa al menos el 5% del tumor, de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2014, aunque se recomienda informar de cualquier porcentaje. El diagnóstico de este tipo de tumor debe hacerse de forma rigurosa ya que la proporción de cada componente puede determinar su progresión y pronóstico. Por definición, los carcinomas mixtos son de alto grado.

Todos estos tipos histológicos fueron caracterizados posteriormente con mayor exactitud gracias a las técnicas de tinción IHQ lo cual permitió la detección de cambios moleculares específicos con implicaciones pronósticas importantes. Posteriormente, se empezaron a utilizar diversas técnicas moleculares más específicas como la secuenciación de ADN de nueva generación, FISH (*fluorescence in-situ hybridization*), y CISH (*chromogenic in-situ hybridization*) entre otras, para encontrar más alteraciones genéticas que no eran posibles de detectar mediante IHQ.

El estudio de la genética molecular ha aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas. Esto ha permitido completar las clasificaciones previas e incluso proponer una nueva visión de esta neoplasia.

Hoy en día se conocen nuevas moléculas que bloquean importantes vías de señalización y de transcripción/traslación en las células neoplásicas, lo cual ha permitido utilizar nuevos

agentes en el tratamiento del cáncer. Desafortunadamente, dada la heterogeneidad de los diferentes tipos moleculares del cáncer endometrial, estos agentes han tardado en llegar al armamento terapéutico de esta neoplasia.

Estas aportaciones han ayudado a definir un nuevo concepto: la medicina de precisión, que busca un tratamiento más personalizado de cada patología. Esto se consigue mediante tratamientos quimioterápicos más modernos (en lugar de la quimioterapia convencional) o mediante terapia génica. Esta medicina de precisión es de especial utilidad en aquellas pacientes con peor pronóstico y peor respuesta a los tratamientos convencionales.

La creación del atlas del genoma del cáncer (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [84]—un proyecto público del National Cancer Institute en EE.UU.—ha permitido conocer nuevos datos sobre las alteraciones genéticas presentes en las neoplasias endometriales. Basado en esta información, se han definido 4 tipos de cáncer de endometrio según las principales alteraciones genéticas, características histopatológicas y clínicas (Tabla 4).

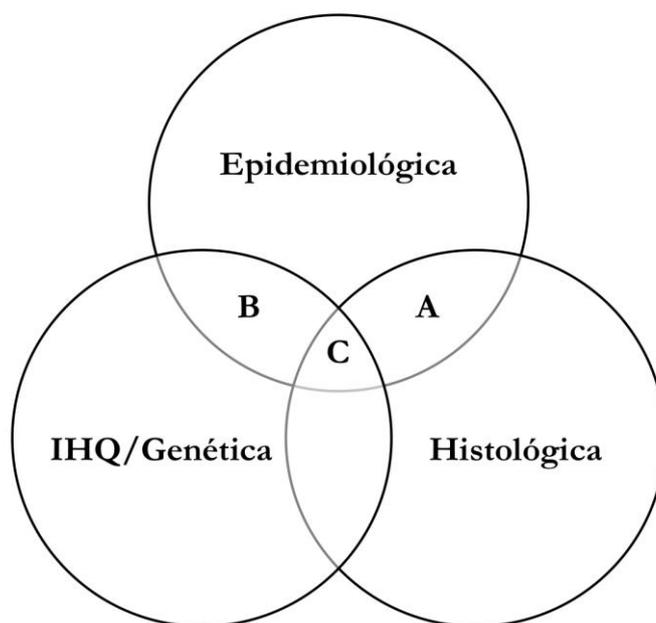
Está claro que estamos ante un nuevo paradigma y una nueva forma de abordar esta enfermedad. Hemos visto que hay varias clasificaciones, según el criterio que se utilice, cada una con sus ventajas y desventajas. Ninguna es superior a las otras, posiblemente lo mejor sería caracterizar de la manera más precisa cada caso y así poder realmente ofrecer una medicina de precisión (Figura 1).

Tabla 4. Clasificación genética del cáncer endometrial: 4 tipos distintos

	Ultramutado ( <i>POLE</i> )	Hipermutado / IMS	Número copias bajo (tipo- endometriode)	Número de copias alto (tipo-seroso)
Aberraciones en el n° de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación <i>MLH1</i> /IMS	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones genéticas habituales	<i>POLE</i> (100%) <i>PTEN</i> (94%) <i>PIK3CA</i> (71%) <i>PIK3R1</i> (65%) <i>FBXW7</i> (82%) <i>ARID1A</i> (76%) <i>KRAS</i> (53%) <i>ARID5B</i> (47%)	<i>PTEN</i> (88%) <i>RPL22</i> (37%) <i>KRAS</i> (35%) <i>PIK3CA</i> (54%) <i>PIK3R1</i> (40%) <i>ARID1A</i> (37%)	<i>PTEN</i> (77%) <i>CTNNB1</i> (52%) <i>PIK3CA</i> (53%) <i>PIK3R1</i> (33%) <i>ARID1A</i> (42%)	<i>TP53</i> (92%) <i>PPP2R1A</i> (22%) <i>PIK3CA</i> (47%)
Carga de mutaciones				
Carga de SCNA				
Característica molecular principal	Alta tasa de mutaciones en <i>POLE</i>	IMS, sobre todo por metilación de <i>MLH1</i>	Alta tasa de mutaciones en <i>CTNNB</i>	Mutaciones en <i>TP53</i>
Histología	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
Grado tumoral	Mixto (G1–3)	Mixto (G1–3)	G 1–2	G3
SLE	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

*POLE*: es una subunidad de la ADN-polimerasa  $\epsilon$  que participa en la replicación del ADN. IMS: Inestabilidad de microsátelites. SCNA: *Somatic Copy Number Alteration*, se refiere a los cambios somáticos en el número de copias de una secuencia de ADN que surgen en el proceso de desarrollo de una neoplasia. *MLH1*: gen que codifica una proteína esencial para la reparación del ADN (cuando hay errores en la replicación). SLE: supervivencia libre de enfermedad. Referencias: [85,86]

**Figura 1. Diferentes clasificaciones del cáncer de endometrio y un ejemplo de clasificación “integral”**



(A) clínico-epidemiológica (Bokhman) + histológica (OMS), la más frecuentemente utilizada en la práctica clínica (ver tabla 2 y 4). (B) clínico-epidemiológica + Inmunohistoquímica (IHQ)/genética, posible hoy en día mediante pruebas de diagnóstico molecular (ver tabla 5–7). (C) clasificación óptima, la que posee información más detallada de cada caso.

*Caso ejemplo:* una mujer postmenopáusica con obesidad es diagnosticada de adenocarcinoma mixto con componente histológico seroso y endometriode, G2. Con estos datos, no se podría clasificar correctamente usando solo la clasificación “A”. En el análisis inmunohistoquímico se detecta P53 + por lo que se etiqueta de tipo seroso. Al realizarle una secuenciación de ADN se encuentra una variante patogénica del gen PIK3CA lo cual le concede un peor pronóstico inicial, pero también le permitiría ser tributaria a recibir tratamiento con un inhibidor de la vía molecular PI3K/ Akt/ mTOR (como Gedatolisib o Apitolisib). Es evidente que solo con la clasificación “C”, se puede catalogar bien este caso y ofrecer así una terapia específica y personalizada.

### 1.1.3. Presentación clínica y diagnóstico

El carcinoma endometrial se diagnostica casi siempre gracias a la presencia de sangrado uterino anormal. Se presenta más en mujeres menopáusicas y su incidencia aumenta con la edad, aunque hoy en día cada vez se ven más casos en pacientes jóvenes.

Entre 75–90% de las pacientes presentan sangrado uterino anormal, la mayoría de las veces en forma de metrorragia postmenopáusica [87,88]. Una pequeña proporción presenta únicamente alteraciones en la citología de cribado de cáncer de cérvix, y en un pequeño grupo de mujeres se diagnostica tras un engrosamiento endometrial hallado incidentalmente en una prueba de imagen. También hay pacientes en las que se diagnostica un carcinoma de endometrio de forma incidental tras el análisis anatomopatológico de una histerectomía por patología a priori presuntamente benigna (p.ej. histerectomía vaginal por prolapso, histerectomía laparoscópica por miomatosis, etc.)

Aunque el sangrado uterino anormal suele ser de etiología benigna la mayoría de las veces, en el caso de la metrorragia postmenopáusica aproximadamente en un 5–10% de las pacientes la etiología es un adenocarcinoma endometrial (varía según la población) [89–91].

En función de la edad de la paciente y de sus factores de riesgo, la valoración inicial puede variar. No obstante, en todas las pacientes se debe realizar una correcta anamnesis en busca de factores de riesgo (Tabla 1), una exploración pélvica que permitirá confirmar el origen intrauterino del sangrado mediante la inspección visual, y un tacto vaginal. Se debe tener especial cuidado con las mujeres entre 45 y 54 años, ya que entre las mujeres diagnosticadas de carcinoma de endometrio hasta un 17% se pueden encontrar en este grupo etario [92]. En las mujeres menores de 45 años, aunque menos frecuente, se puede sospechar una neoplasia endometrial en casos de sangrado uterino anormal persistente, sobre todo si presentan factores de riesgo.

Cabe resaltar que se debe proceder con cautela en el estudio de aquellas pacientes asintomáticas con hallazgos incidentales en las pruebas de imagen. Incluso si se diagnostica un carcinoma endometrial en una paciente asintomática, no parece que esto tenga beneficio en la supervivencia, aunque no ha sido estudiado en profundidad. De hecho, un reciente estudio multicéntrico retrospectivo de un grupo israelí analizó más de 1600 pacientes con cáncer de endometrio y comparó la supervivencia según la presencia o no de síntomas (sangrado postmenopáusico). Aunque hubo una mayor proporción de casos precoces (estadio IA) en el grupo de mujeres asintomáticas (82.1% vs 66.2%;  $p < 0.01$ ) y una diferencia del 10% en cuanto a la prevalencia de administración de radioterapia adyuvante entre los grupos, los investigadores no encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (79.1% vs 79.4%;  $p = 0.85$ ), ni en la supervivencia global (79.7% vs 76.8%;  $p = 0.37$ ) [93].

#### *1.1.3.1. Ecografía transvaginal*

Adicionalmente, y en base a los hallazgos de la exploración inicial, se debe realizar una Eco TV a todas las pacientes ya que es la mejor prueba diagnóstica para evaluar de forma no invasiva la cavidad endometrial. Esta prueba ayudará a establecer el diagnóstico diferencial de un sangrado uterino anormal, y en los casos en los que se sospecha un origen endometrial, es el primer paso para valorar el la cavidad uterina.

En las pacientes premenopáusicas, la medida del grosor endometrial no tiene gran validez por si sola. En cambio, en las mujeres postmenopáusicas se ha establecido un punto de corte que permite seleccionar aquellas con mayor riesgo de cáncer de endometrio. Este valor puede variar en función de la población, y según las guías consultadas suele variar entre 3 y 5 mm. En nuestro medio la SEGO recomienda que toda mujer postmenopáusica con sangrado anormal y un grosor  $>3$  mm en la Eco TV sea sometida a una biopsia de endometrio [94,95].

### 1.1.3.2. Biopsia endometrial

El test de referencia o *gold standard* para la biopsia endometrial sigue siendo hoy en día motivo de debate. Hoy en día existen dos alternativas (ya que la realización de curetaje o legrado en estos casos carece de validez en la actualidad a pesar de ser la antigua prueba de referencia): la biopsia o muestreo por aspirado mediante cánula de Cornier o pipelle (“a ciegas”), y la biopsia dirigida mediante histeroscopia. La ventaja de esta última es que posee un mejor rendimiento diagnóstico (con una sensibilidad entre 83–100% y una especificidad >99%) [96], además de una mayor sensibilidad en el detección de anomalías focales y estructurales. Asimismo, aparte de establecer la etiología en el mismo acto, la histeroscopia puede ser terapéutica. Sus desventajas principales son el riesgo de complicaciones, la baja satisfacción de las pacientes al ser un procedimiento en ocasiones doloroso, el hecho de ser un método diagnóstico subjetivo y operador dependiente, la infraestructura que requiere y el coste asociado. En este último aspecto, un estudio de coste-efectividad llevado a cabo por el NHS, el sistema sanitario público del Reino Unido, comparó la supervivencia a 5 años de pacientes con metrorragia postmenopáusica, teniendo en cuenta la satisfacción de las pacientes y la calidad de vida (año de vida ajustado por calidad, en inglés QALY) y los costes. Los resultados demostraron que para el estudio de los sangrados postmenopáusicos la metodología menos efectiva es la biopsia o muestreo endometrial con una supervivencia muy similar a la conducta expectante (supervivencia a 5 años de 98.84% y 98.77% respectivamente), mientras que la más efectiva es la Eco TV + histeroscopia ambulatoria (supervivencia a 5 años 98.85%). Sin embargo, se encontró que esta última metodología incurría en un gasto adicional de 2 millones de libras (GBP, £) por cada mujer adicional que sobreviviera 5 años. Así pues, concluyen que la estrategia más coste-efectiva es realizar una Eco TV únicamente a aquellas pacientes que tengan un riesgo incrementado en base a un modelo de características clínicas, en lugar de realizar Eco TV a todas las pacientes con metrorragia postmenopáusica [97].

En esta misma línea, se han investigado otras estrategias como modelos de predicción que tienen en cuenta los antecedentes de cada paciente antes de elegir una prueba diagnóstica. Algunos de ellos han mostrado resultados prometedores [90,91,98].

Un metaanálisis encontró que, comparado con la histeroscopia, la biopsia por muestreo endometrial (aspiración con pipelle o Cornier) tiene una sensibilidad del 90% (rango 50–100) para el diagnóstico de carcinoma endometrial [99]. En nuestro medio la biopsia por aspiración con pipelle tiene una sensibilidad del 84.2%, y una especificidad del 99.1% para detectar cáncer endometrial o hiperplasia endometrial con atipia [100]. Dada la baja

incidencia de adenocarcinoma endometrial en las pacientes con metrorragia postmenopáusica, así como la accesibilidad y buena tolerancia a la prueba, la biopsia por aspirado con pipelle sigue siendo en muchos centros—como el nuestro—la primera prueba para valorar aquellas pacientes previamente seleccionadas por un endometrio engrosado en la Eco TV.

Sin embargo, en un metaanálisis reciente se ha reportado que la tasa de fallo de la biopsia mediante cánula es del 11% (rango 1–53%), y que en el 31% de los casos la muestra es insuficiente (rango 7–76%). Además, en estas pacientes se acabó encontrando una lesión maligna o preneoplásica en un 7% de los casos (0–18%) [99].

Por otra parte, se debe tener cautela con la histeroscopia ya que hay estudios que han demostrado que en casos de adenocarcinoma endometrial se pueden diseminar células malignas a la cavidad peritoneal a través de las trompas, empeorando el estadio de la enfermedad. No obstante, no se ha demostrado que este *upstaging* implique un peor pronóstico [101,102].

#### *1.1.3.3. Diagnóstico molecular*

En vista de la controversia y la dificultad para realizar el diagnóstico de forma precisa, mínimamente invasiva y coste-efectiva, apareció recientemente una nueva técnica de biopsia endometrial por cánula o pipelle. Se ha desarrollado un test de diagnóstico molecular asociado a un algoritmo matemático que, con el análisis de una muestra de aspirado endometrial, permite mejorar el diagnóstico precoz del cáncer de endometrio. Este test, llamado GynEC®-DX, se basa en la interpretación de cambios moleculares que preceden las alteraciones morfológicas asociadas al cáncer de endometrio. Sus ventajas principales son la reducción del tiempo y coste medio del diagnóstico de carcinoma endometrial, especialmente en 5 perfiles específicos de pacientes: 1) pacientes con hemorragia uterina anormal recurrente (pre- y postmenopáusica), 2) pacientes con un grosor endometrial irregular en la Eco TV sin diagnóstico histológico claro, 3) pacientes con diagnóstico de pólipo endometrial (con o sin síntomas), 4) pacientes con hiperplasia endometrial simple o compleja (sin atipia) y 5) pacientes con síndrome de Lynch.

Esta prueba ha demostrado presentar un mejor valor predictivo negativo (VPN) que la histeroscopia con biopsia dirigida, sin sus riesgos asociados, y con una sensibilidad y VPN del 100% [103,104]. Las ventajas de la biopsia con GynEC®-DX son varias: puede disminuir el tiempo necesario para el diagnóstico de una neoplasia endometrial (ya que detecta cambios moleculares que aparecen previo a los histológicos), requiere menos muestra que la biopsia

tradicional (que ha de ser valorada por un patólogo), y es independiente del observador (ya que el diagnóstico se establece mediante un algoritmo matemático validado).

Aunque en la actualidad ninguna guía de práctica clínica haya incorporado a sus algoritmos diagnósticos este tipo de pruebas, es indudable su utilidad, sobre todo en aquellas pacientes con alto riesgo de cáncer de endometrio. Adicionalmente, podría incluso resultar coste-eficiente para el sistema sanitario. Gracias a este tipo de métodos de diagnóstico molecular en una sola visita (conocido en inglés como *one-stop diagnosis*) nos acercamos cada vez más al objetivo ideal de conseguir un diagnóstico rápido y preciso.

#### *1.1.3.4. Prevención y cribado*

Desafortunadamente no existen métodos de cribado universal (es decir en mujeres de bajo riesgo) que hayan demostrado utilidad en la práctica clínica [105].

Se han intentado diseñar modelos predictivos para estimar el riesgo de cáncer de endometrio en la población general pero dado su escaso rendimiento no han sido clínicamente aplicables. El modelo Pfeiffer [106] intentaba predecir el riesgo de cáncer de endometrio en la población general utilizando el IMC, el antecedente de uso de terapia hormonal, el estado menopáusico, la edad de la menopausia, el hábito tabáquico, y el uso previo de anticonceptivos orales hormonales. El poder discriminatorio de este modelo fue de solo 0.68 (0.66–0.70), y además subestimaba la presencia de la enfermedad en las mujeres del grupo de mayor IMC (es decir las de mayor riesgo), y en aquellas que usaron terapia hormonal más de 10 años.

En cuanto a las pacientes de alto riesgo, tampoco se ha estudiado en profundidad el impacto de las estrategias de cribado en la mortalidad. No obstante, se sabe que para algunas poblaciones de riesgo (síndromes genéticos, usuarias de terapia hormonal y de tamoxifeno), la mortalidad por cáncer de endometrio es similar a la de la población general [107–109].

Para la detección del síndrome de Lynch se dispone de los modelos de valoración del riesgo descritos previamente, y una vez realizado el diagnóstico, las guías internacionales recomiendan un seguimiento ginecológico estrecho a lo largo de la vida que incluye la realización de una Eco TV con biopsia endometrial entre los 25 y los 30 años [110,111]. Para los demás grupos no se ha demostrado que ninguna estrategia mejore el pronóstico de la enfermedad, por lo cual en las pacientes usuarias de terapia estrogénica o con tamoxifeno, se recomienda el estudio histológico con biopsia endometrial solo en aquellas que presenten sangrado genital anormal [112,113].

#### 1.1.4. Estudio preoperatorio y de extensión

En todas las pacientes se debe realizar un estudio preoperatorio para decidir si la paciente es tributaria a tratamiento quirúrgico y para hacer una estimación preterapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. La edad de las pacientes y su comorbilidad asociada pueden contraindicar la intervención, de forma parcial o completa.

De acuerdo con las recomendaciones de múltiples sociedades científicas que incluyen la SEGO a nivel español, y la ESMO, ESGO y ESTRO a nivel europeo, se ha propuesto una valoración prequirúrgica que se resume en la Tabla 5 [95,114].

Aunque la FIGO recomienda la estadificación quirúrgica (ver más adelante), la valoración preterapéutica de las pacientes podría permitir limitar la extensión de la cirugía basándose en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva.

Hay una serie de características del tumor que le confieren mayor riesgo y por ende un peor pronóstico (ver más adelante). Para valorar estos factores de riesgo (tamaño del tumor, invasión miometrial, afectación estroma cervical, afectación del tercio uterino inferior) las pruebas de imagen recomendadas son la RM pélvica y la ecografía transvaginal/transrectal. No existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas, habiendo claras diferencias interoperatorio, con una concordancia respecto al resultado anatomopatológico definitivo cercana al 85% en la mayoría de estudios, por lo que se recomienda la evaluación de los resultados individual en cada centro [115–117].

La RM pélvica se recomienda en casos en los que se sospecha un estadio I clínico, si no está disponible la ecografía especializada. Especialmente en casos de pacientes inoperables, está indicada para valorar el estadio y adecuar la extensión de la radioterapia [116,118]. La tomografía computarizada (TC) no es útil para valorar la infiltración miometrial. Puede ser de utilidad para evidenciar la presencia de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y/o peritoneal). La SEGO la recomienda en casos Tipo I si hay sospecha clínica de estadios avanzados (III o IV), y en todos los casos Tipo II.

La TC por emisión de positrones (PET-TC) es útil para valorar metástasis a distancia y recidivas, y solo se recomienda en casos clínicamente avanzados [116,117,119]. La valoración intraoperatoria de los ganglios se puede hacer en centros donde no se disponga de RM o de ecografía especializada para planear la cirugía [120].

**Tabla 5. Estudio preoperatorio y de extensión del cáncer endometrial**

<b>Estudio</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Pruebas diagnósticas</b>
<b>Anamnesis</b>	Historia familiar, valoración de comorbilidades, valoración geriátrica (si precisa)	Test genéticos (si precisa, según antecedentes familiares)
<b>Exploración</b>	Exploración clínica incluyendo exploración pélvica	Según hallazgos
<b>Valoración de estado global preoperatorio</b>	Valoración por sistemas	Analítica completa (hemograma, bioquímica y coagulación), radiografía de tórax.
<b>Caracterización de la neoplasia</b>	Valoración anatomopatológica completa (histología y grado) de espécimen o biopsia de endometrio	IHQ o test genéticos según el riesgo
<b>Extensión de la enfermedad</b>	Valoración de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño tumoral</li> <li>- Infiltración miometrial</li> <li>- Infiltración del estroma cervical</li> <li>- Anejos</li> <li>- Metástasis (según otros hallazgos)</li> </ul>	Según el caso y el centro: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eco abdominopélvica</li> <li>- TC</li> <li>- PET-TC</li> <li>- RM pélvica</li> <li>- Valoración intraoperatoria de ganglios</li> </ul>

Ver texto para explicación y referencias.

#### *1.1.4.1. Estadificación del cáncer de endometrio*

Desde 1988 la FIGO recomienda la estadificación quirúrgica del cáncer uterino [121]. En 2009 la FIGO publicó la clasificación que sigue vigente en la actualidad (Tabla 6), reafirmando el requisito de la cirugía de estadificación y añadiendo algunas modificaciones sustanciales [122]. En dicha actualización se realizaron 3 cambios importantes, de los cuales cabe resaltar el del compromiso ganglionar, ya que varios estudios demostraron que las pacientes con metástasis ganglionares aórticas tenían peor pronóstico comparado con las que solo presentaban compromiso ganglionar pélvico [15,123,124]. Así pues, se subclasificó el estadio IIIC en subestadios 1 y 2 en relación a la afectación de los ganglios pélvicos y paraaórticos respectivamente.

**Tabla 6. Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de endometrio (2009)**

<b>Estadio</b>	<b>Características</b>
<b>Estadio I</b>	Tumor confinado al cuerpo del útero <sup>1</sup>
IA	No invasión del miometrio o inferior al 50%
IB	Invasión del miometrio $\geq$ 50%
<b>Estadio II</b>	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero <sup>2,3</sup>
<b>Estadio III</b>	Extensión local y/o regional del tumor <sup>c</sup>
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
<b>Estadio IV</b>	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

(1) Grados 1–3, (2) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II, (3) La citología positiva se debe informar de forma separada, aunque no modifica el estadio

Más adelante será discutido en profundidad el crucial papel de la linfadenectomía en la estadificación (apartado 1.3).

En aquellos casos en los que una paciente sea diagnosticada de cáncer endometrial y sea considerada inoperable por sus comorbilidades o estado clínico general, se debe aplicar la antigua clasificación clínica de la FIGO de 1971 [95].

### **1.1.5. Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de endometrio es eminentemente quirúrgico, con tasas de éxito entre 92 y 96%. Además, las pacientes sometidas a una cirugía reglada han demostrado tener una mayor supervivencia.

El manejo de las pacientes debería realizarse en centros especializados en oncología, o que dispongan de unidades específicas de ginecología oncológica. Se han publicado múltiples guías de práctica clínica para intentar unificar el complejo manejo de estas pacientes, sin embargo, es prácticamente imposible disponer de los mismos medios y tecnologías en todos los centros, por lo cual siempre se recomienda derivar a las pacientes si no se dispone de los recursos mínimos.

El papel de la cirugía en el cáncer de endometrio es doble: en primer lugar, es el tratamiento definitivo y suficiente en la mayoría de las pacientes con enfermedad limitada al útero, y en segundo lugar es la única manera de estadificar con fiabilidad la extensión de la enfermedad, y en base a esto definir un pronóstico adecuado y valorar la necesidad de tratamiento adyuvante.

En la Tabla 7 se resumen los diferentes tratamientos basados en la estadificación y recomendaciones de la FIGO [15] según el estadio de la enfermedad, y en función de los medios disponibles en cada centro.

A excepción de las mujeres que reciben tratamiento conservador, el tratamiento fundamental del cáncer de endometrio es la histerectomía extrafascial simple sin colpectomía [125]. La histerectomía radical (clásicamente llamada operación de Wertheim-Meigs) no está indicada para el tratamiento del estadio II, y solo se contempla para la obtención de márgenes libres de tumor [126,127].

La salpingo-ooforectomía o anexectomía bilateral se hace con el objetivo de descartar metástasis ováricas y prevenir un futuro cáncer de ovario. Sin embargo, hoy en día existe un grupo de pacientes jóvenes con tumores de bajo grado y estadio temprano que se beneficiaría de tratamiento preservador de la fertilidad. En estas pacientes también cobra cada vez más sentido la preservación ovárica (pero no de las trompas) con el fin de prevenir una menopausia precoz con su inherente riesgo sobre la salud cardiovascular y la mortalidad global. Es importante saber que esta actitud no conlleva un deterioro en la supervivencia global de las pacientes [128].

**Tabla 7. Perspectiva general del tratamiento del cáncer de endometrio**

Estadio FIGO	Características	Opciones terapéuticas
I y II	G1 y G2	Cirugía +/- LND <sup>a</sup>
		Braquiterapia adyuvante
		RT únicamente
	G3 o histología no-endometrioide	Cirugía + LND
		QT +/- RT adyuvante <sup>b</sup>
III, IV y recurrencias	Operable <sup>c</sup>	Cirugía + QT o RT adyuvante <sup>b</sup>
	Inoperable	QT + RT
	Inoperable y no candidata a RT	Terapia hormonal
		Terapia biológica

Ver texto para explicación. (a) La linfadenectomía (LND) se realizará en función del riesgo preoperatorio de afectación ganglionar, (b) el tratamiento adyuvante se decide en función del riesgo (ver Tabla 11), (c) algunos casos se benefician de cirugía citorrreductora. RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia

La elección del tratamiento adyuvante será resumida brevemente más adelante.

En estadios avanzados (FIGO III–IV), la realización de una cirugía citorrreductora óptima ha demostrado en estudios retrospectivos un aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes [129–132].

Un pequeño grupo de pacientes no será apto para el tratamiento quirúrgico primario óptimo bien sea por sus comorbilidades o por otros motivos que desestimen la cirugía reglada. A estas mujeres se les puede ofrecer como tratamiento una cirugía vaginal (si es posible), radioterapia externa o braquiterapia, o tratamiento hormonal (ver más adelante).

#### 1.1.5.1. La cirugía mínimamente invasiva

Gracias los avances tecnológicos en medicina y en ginecología, la cirugía mínimamente invasiva ha permitido obtener excelentes resultados al presentar menor morbilidad y costes, así como una mayor satisfacción de las pacientes. Esto se ha demostrado mediante múltiples metaanálisis tanto en patologías benignas como en ginecología oncológica [133–142]. Es preciso aclarar que la cirugía de mínima invasión incluye el abordaje vaginal (tanto para la histerectomía como para la anexectomía), en oposición a la vía de abordaje clásica “abierta” que es la laparotomía. Sin embargo, la vía de abordaje de primera elección es la laparoscopia dada su evidente ventaja sobre el abordaje vaginal al permitir la valoración de toda la cavidad abdominal visualmente. Las indiscutibles ventajas de la laparoscopia sobre la laparotomía ya se conocen desde la década de los noventa en el ámbito de la ginecología. Estas se podrían resumir en: menor tasa de complicaciones perioperatorias, menor estancia hospitalaria,

reducción del trauma asociado a la cirugía abierta, menor pérdida sanguínea, y menor tiempo de recuperación que en pacientes oncológicas permite iniciar más precozmente los tratamientos adyuvantes. Además, la laparoscopia ha demostrado ser equivalente (o en algunos casos superior) a la cirugía abierta en cuanto al cumplimiento de los requisitos oncológicos de la cirugía en las neoplasias ginecológicas, sin diferencias en el pronóstico y con menor morbilidad gracias a sus conocidas ventajas [143–145].

El primer estudio que buscó comparar la laparoscopia con la laparotomía en el tratamiento del carcinoma endometrial fue el GOG 2222 (LAP2) [144], un ensayo prospectivo aleatorizado multicéntrico del Gynecologic Oncology Group (GOG) que comparó la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio estadio FIGO I–IIA (inicial o temprano) mediante laparoscopia (n=1696 pacientes) vs. laparotomía (n=920 pacientes). En dicho estudio se encontró que la laparoscopia requería mayor tiempo quirúrgico (mediana de diferencia 74 min), pero la tasa de complicaciones intraoperatorias era similar, aunque también se asoció con menos complicaciones postoperatorias moderadas a severas que la laparotomía (14% vs. 21% respectivamente). Además, en el grupo de laparoscopia hubo menos eventos adversos postoperatorios y el tiempo de ingreso hospitalario fue menor. No obstante, este estudio tuvo varias falencias. En primer lugar, no se realizó linfadenectomía pélvica/aórtica en el 8% y 4% de las pacientes en el grupo de laparoscopia y laparotomía, respectivamente. En segundo lugar, la tasa de conversión a laparotomía fue muy alta (25.8%); los autores citaron como motivo de conversión más frecuente la mala visualización o exposición del campo quirúrgico (56%), y solo el 11.3% de las conversiones fueron causadas por complicaciones hemorrágicas. Posteriormente otro estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en Holanda [146] corroboró los hallazgos del LAP2 con una tasa mucho menor de conversiones. Finalmente, dos metaanálisis han demostrado la seguridad y eficacia de la cirugía mínimamente invasiva [138,147,148]. Ambos concluyeron que efectivamente no había diferencias en la tasa de complicaciones intraoperatorias entre la laparoscopia y la laparotomía, ni tampoco en cuanto a la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad o la tasa de recurrencias; y añadiendo que mediante laparoscopia se consigue menor sangrado operatorio y una menor tasa de complicaciones postoperatorias.

En ocasiones ciertas comorbilidades pueden hacer que la laparoscopia sea más difícil y esto podría aumentar la tasa de complicaciones intra- y postoperatorias. Los estudios de Tozzi [149] y Fader [150] demostraron que la técnica quirúrgica utilizada (laparoscopia o laparotomía) es el único parámetro significativo asociado a la tasa de complicaciones,

independientemente del grupo de riesgo (Tabla 8), e incluso añadiendo que las pacientes con importantes comorbilidades se beneficiaban todavía más de la cirugía mínimamente invasiva. En cuanto a la edad, Siesto [151] analizó una serie de pacientes mayores de 65 años y demostró que no había diferencias en los desenlaces quirúrgicos al compararlas con una cohorte más joven. Adicionalmente, Bishop [152] demostró en una cohorte similar con pacientes mayores de 60 años que la laparoscopia estaba asociada a menor tasa de complicaciones perioperatorias.

#### *1.1.5.2. Grupos de riesgo y terapia adyuvante*

Desde la publicación de la FIGO en 1987 que consolidó la primera clasificación para el cáncer de endometrio [121] se conocen los factores pronósticos más importantes como la edad, el grado de diferenciación tumoral, la invasión miometrial, el estadio FIGO, y el tipo histológico; que además sirven para determinar el tratamiento adyuvante. Se define como tratamiento adyuvante cualquier tratamiento que se administra después de la terapia primaria (en este caso la cirugía), con el fin de aumentar la supervivencia libre de recurrencia.

Desde el 2009 el GOG ha realizado múltiples estudios en cáncer de endometrio, que iniciaron con el LAP2 [144] en el que buscaban comparar la laparoscopia con la laparotomía para el tratamiento de esta enfermedad (apartado 1.1.5.1). En base a esa cohorte de mujeres, se han realizado varios análisis para definir grupos de riesgo. Se ha visto que en función de las características se podía ajustar el tratamiento adyuvante y mejorar así el pronóstico de la enfermedad al disminuir las recidivas [153,154]. Muchos de ellos clasificaban a las pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) y ocasionalmente se subdividía el grupo intermedio en intermedio-alto e intermedio-bajo [155–157]. Posteriormente estudios adicionales aportaron información respecto a otras variables como el compromiso ganglionar [158] y la invasión linfovascular (ILV) [159–163]. En los últimos años varios estudios han corroborado la identificación de varios grupos de riesgo en función de la probabilidad de presentar metástasis ganglionares y, por ende, una mayor tasa de recidiva y un peor pronóstico [158,164–167].

De esta forma, se han identificado los siguientes factores de riesgo independientes (no incluidos en la clasificación de la FIGO—ver Tabla 6) que se asocian a un mayor riesgo de metástasis ganglionar, o de recidiva, y por lo tanto a un peor pronóstico [162,166,168–175]:

- Edad > 60 años
- Tamaño tumoral > 2 cm
- ILV +

- Afectación de tercio inferior del útero

En la Tabla 8 se resumen los grupos de riesgo definidos en los diferentes estudios en los que se han sustentado.

Aunque todos los sistemas de clasificación o estratificación del riesgo se basan en variables muy similares, la combinación de los diferentes factores varía. Cada vez que se diseña una nueva clasificación, o bien se añade información de los diferentes estudios en cuanto al tiempo de seguimiento y los resultados, o bien se añaden nuevas variables que aportan información adicional. Así pues, hoy en día la SEGO y las sociedades europeas reconocen seis grupos de riesgo, los cuales se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 8. Diferentes clasificaciones de riesgo del cáncer endometrial**

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo intermedio-alto	Riesgo Alto
<b>PORTEC 1</b>	G1, estadio IA	Estadio I, o G1 con IM $\geq$ 50%, o G2 con cualquier IM, o G3 con IM < 50%	Edad >60 con G1/G2 con IM > 50%, o edad >60	Estadio III–IV, o de histología seroso o CC en cualquier estadio
<b>PORTEC-2</b>	–	–	Edad >60 con estadio IC G1/G2, o estadio IB G3, o estadio IIA de cualquier edad (excepto G3 con IM > 50%)	–
<b>GOG-99</b>	G1/G2 endometriode sin IM, o estadio IA	Edad $\leq$ 50 con $\leq$ 2 FR <sup>1</sup> , o edad 50–69 con $\leq$ 1 FR, o edad $\geq$ 70 sin FR	Cualquier edad con 3 FR, o edad 50–69 con $\geq$ 2 FR, o edad $\geq$ 70 con $\geq$ 1 FR	Estadio III–IV sin importar G o histología, o de histología seroso o CC en cualquier estadio
<b>SEPAL</b>	Estadio IA o IB endometriode sin ILV	Estadio IA G3 endometriode, o estadio IB G1/G2 endometriode con ILV, o estadio IC o II con cualquier G sin importar ILV, o no-endometriode <sup>2</sup> de cualquier G sin importar ILV	–	Estadio III–IV, cualquier G sin importar ILV
<b>ESMO</b>	Estadio IA G1/G2 endometriode	Estadio IA G3 endometriode, o estadio IB G1/G2 endometriode	–	Estadio IB G3 endometriode, o
<b>ESMO modificado</b>	Estadio IA G1/G2 endometriode sin ILV	Estadio IA G1/G2 endometriode con ILV, o estadio IA G3 sin ILV, o estadio IB G1/G2 endometriode sin ILV	Estadio IA G3 endometriode con ILV, o estadio IB G1/G2 endometriode con ILV, o estadio IB G3 endometriode sin ILV	Estadio IB G3 endometriode con ILV, o cualquier estadio de histología no-endometriode

Las diferentes clasificaciones vienen de los estudios PORTEC 1 (*Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*) [165], PORTEC-2 [176], GOG-99 [166], SEPAL: *Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer* [177], que son discutidos más adelante, y de la ESMO [114,178]. G: grado histológico, IM: invasión miometrial, CC: células claras, ILV: invasión linfocascular. La edad se expresa en años. (1) FR: factores de riesgo definidos en ese estudio = G2 o G3, ILV+, e IM al tercio externo del útero. (2) adenocarcinoma seroso, de células claras u otro tipo de adenocarcinoma.

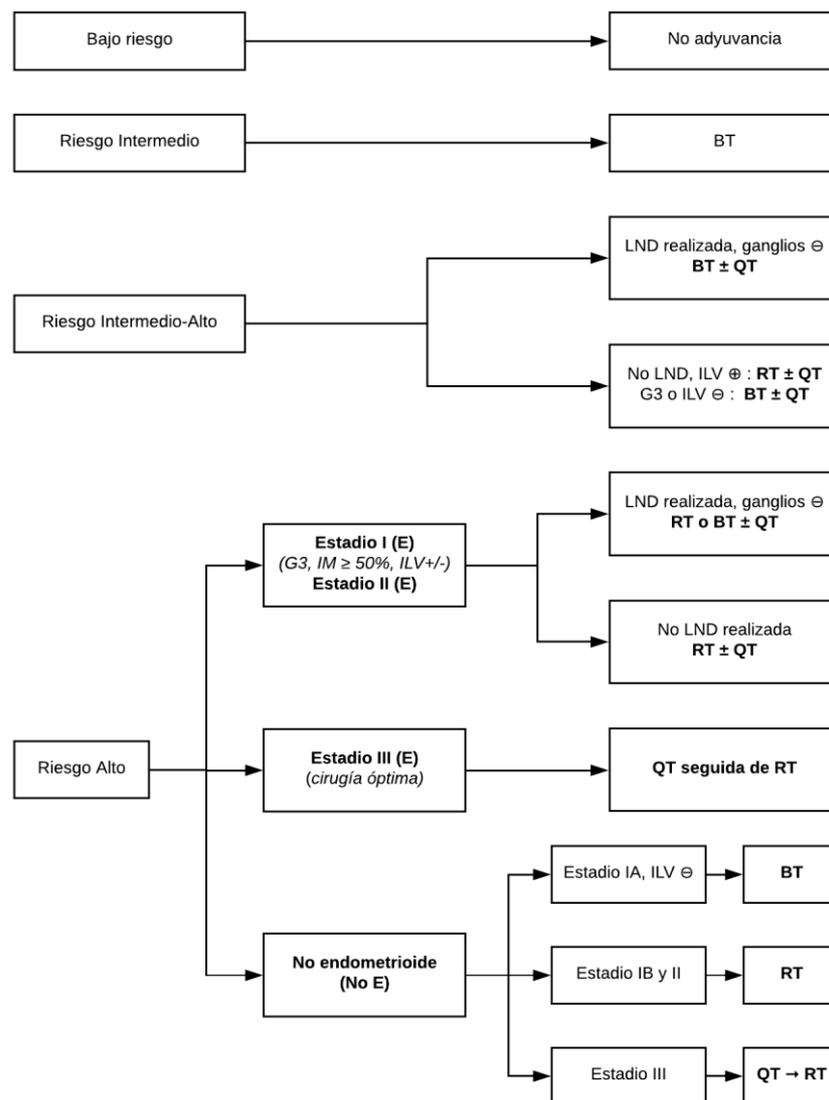
**Tabla 9. Sistema de clasificación europeo de riesgo para el cáncer de endometrio utilizado en la actualidad**

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Características</b>
<b>Bajo</b>	Estadio IA, G1–2, (endometrioide/tipo I) sin ILV
<b>Intermedio</b>	Estadio IB, G1–2, (endometrioide/tipo I) sin ILV
<b>Intermedio–Alto</b>	Estadio IA, G3, (endometrioide/tipo I) con o sin ILV
	Estadio IA o IB, G1–2 (endometrioide/tipo I), con ILV inequívoca
<b>Alto</b>	Estadio IB, G3 (endometrioide/tipo I) con o sin ILV
	Estadio II
	Estadio III, (endometrioide/tipo 1), sin enfermedad residual
	Histología no-endometrioide/tipo 2
<b>Avanzado</b>	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto
<b>Metastásico</b>	Estadio IVB

ILV: invasión linfocelular o del espacio linfocelular. Modificado de [95,114]

Una vez definidos los grupos de riesgo, se han establecido unas recomendaciones para el tratamiento adyuvante (Figura 2). No obstante, aún existe controversia en cuanto al tratamiento adyuvante de los grupos intermedios y sobre todo en lo que respecta la administración de radioterapia (RT).

**Figura 2. Tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio**



Algoritmo basado en las guías de la SEGO [95] y de la ESGO-ESMO-ESTRO [114]. BT: braquiterapia vaginal, RT: radioterapia pélvica, QT: quimioterapia, IM: invasión miometrial, ILV: invasión linfovascular, E: Endometriode (referente a la histología del tumor).

### 1.1.5.3. Radioterapia adyuvante

La radioterapia (RT) merece una mención aparte dado que su uso está en discusión en el carcinoma de endometrio, especialmente en los grupos de riesgo intermedio, y su indicación depende del compromiso ganglionar, el cual es el eje central del presente trabajo.

Existen dos tipos de RT, la radiación externa y la braquiterapia (aunque muchas veces se combinan). Esta última, también conocida como RT intracavitaria, consiste en irradiar el tumor primario transvaginalmente limitando la radiación a los órganos ginecológicos y los parametrios. El desarrollo de nuevos aplicadores y programas computarizados han permitido aplicar nuevas técnicas que distribuyen o reducen la dosis de los radionúclidos para mejorar

la seguridad y disminuir los efectos colaterales. La principal desventaja de la RT es su toxicidad a nivel de los tejidos sanos [175]. Desde 1980 se tiene evidencia del uso de la RT en pacientes con cáncer endometrial en estadio inicial. Aalders et ál. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para estudiar el beneficio de añadir RT externa pélvica después del tratamiento con cirugía y braquiterapia (BT) en estadios iniciales [179]. Un total de 540 mujeres con cáncer de endometrio estadio I que recibieron tratamiento mediante una histerectomía y anexectomía seguido de BT—pero sin realizarles linfadenectomía—, se aleatorizaron a recibir RT pélvica externa o control (no RT externa). Se encontró una tasa de recidiva local menor en el grupo que recibió RT (1.9% vs. 6.9%), pero no hubo diferencias en la supervivencia a los 9 años de seguimiento entre ambos grupos. Por el contrario, se reportaron las complicaciones secundarias a la RT: fístula rectovaginal, estenosis uretral para las que solo recibieron BT, y obstrucción del intestino delgado y necrosis vesical para el grupo de BT+RT pélvica. En un subanálisis demostraron que la RT pélvica externa adicional únicamente aportaba beneficio a pacientes con tumores G3 con infiltración miometrial > 50%. El siguiente gran ensayo clínico que estudio los beneficios de la RT fue el PORTEC 1 (Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) [165], un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico llevado a cabo en Holanda. Un total de 715 pacientes con cáncer endometrial estadio IB (G2–3) o IC (G1–2) fueron aleatorizadas tras una histerectomía y anexectomía bilateral a recibir RT pélvica o control (no RT). De nuevo en este estudio no se realizó linfadenectomía a ninguna paciente. Los resultados fueron similares, observándose una menor tasa de recidiva local en el grupo de RT (5.8% vs. 15.5%). Igualmente, la tasa de toxicidad fue mucho mayor en el grupo que recibió RT, llegando a ser hasta del 26% comparado con el 4% del grupo control. Además, las complicaciones de la RT persistieron a largo plazo, incluso hasta los 15 años de seguimiento [180,181].

En ausencia de un claro beneficio de la RT externa en la supervivencia de las pacientes con estadio inicial, actualmente se reconoce que únicamente aquellas que presenten características de alto riesgo de recidiva (Tabla 8, Tabla 9) deben ser consideradas como candidatas a este tratamiento adyuvante. Este hecho es importante ya que la valoración del compromiso ganglionar será imprescindible para identificar correctamente a estas pacientes.

Después del PORTEC 1 se publicó el estudio GOG-99 [166], que buscaba esclarecer el papel de la RT en el grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto. Se incluyeron 392 pacientes con carcinoma de endometrio de riesgo intermedio o intermedio-alto (Tabla 8) y se aleatorizaron para recibir RT o ningún tratamiento adicional tras la cirugía inicial (histerectomía y anexectomía bilateral, con linfadenectomía en algunas pacientes seleccionadas). Los

resultados demostraron que solo las pacientes del grupo intermedio-alto presentaban una menor tasa de recurrencia comparado con el grupo control (6% vs. 26% a los 2 años de seguimiento). Tras el seguimiento a largo plazo, la tasa de reducción del riesgo instantáneo de recidiva (*Hazard Ratio*) acumulada a 4 años fue del 58%. Este estudio también puso de manifiesto que las pacientes sin afectación linfática, independientemente de su grupo de riesgo (bajo, intermedio o alto), no se benefician de la RT en términos de supervivencia, en cambio sí tienen más tasa de complicaciones asociadas al tratamiento de modalidad dual (BT + RT externa).

A continuación, vino el estudio PORTEC-2 [176], un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la efectividad de la BT vaginal vs. RT pélvica para disminuir las recidivas vaginales tras la cirugía (histerectomía con anexectomía bilateral sin linfadenectomía) en 427 pacientes con cáncer de endometrio de intermedio-alto riesgo. A los 5 años la BT vaginal fue tan efectiva como la RT pélvica para prevenir las recurrencias vaginales. Además, no hubo diferencias en la tasa de recurrencia locorregional, ni a distancia, ni en la supervivencia global. Así pues, se podría recomendar a las pacientes con los criterios de riesgo intermedio-alto o alto del PORTEC-2 (Tabla 8), recibir únicamente BT vaginal para disminuir su riesgo de recidiva evitando los efectos nocivos de la RT pélvica y sin ningún impacto en la supervivencia.

Adicionalmente, los resultados unificados del estudio ASTEC/EN.5 demostraron resultados similares en una población análoga de pacientes [164]. En este estudio se aleatorizaron a las pacientes con cáncer de endometrio estadio IA o IB G3 y todos los estadios IC o de histología no endometriode (o sea riesgo intermedio o alto), nuevamente sin requerir una linfadenectomía previa, a recibir RT externa (grupo intervención) o seguimiento (grupo control). El uso de braquiterapia no fue controlado por protocolo, lo cual pudo afectar los resultados del estudio, ya que el 51% de las pacientes del grupo control (no RT) recibieron BT. Finalmente, no hubo diferencias en la supervivencia (global y libre de enfermedad) a 5 años, y la tasa de recurrencia locorregional fue del 3.2% y 6.1% en los grupos de RT y control, respectivamente.

En los últimos años han publicado otros estudios que evalúan el tratamiento adyuvante de las pacientes con enfermedad localmente avanzada o con factores de alto riesgo. Algunos han buscado comparar la quimioterapia con la RT y/o BT, con el objetivo de determinar aquel tratamiento que aumente la supervivencia sin afectar la calidad de vida de las mujeres, pero los resultados no han sido conclusivos [182,183]. Para estas pacientes de alto riesgo y con estadios más avanzados, existe menos evidencia al respecto. Los resultados iniciales del PORTEC-3 no han demostrado una mejor supervivencia, pero aún falta por analizar el

seguimiento a largo plazo de las recidivas [184]. Para las pacientes con estadios  $\geq$ III o tumores de histología no-endometrioide, el tratamiento casi obligatoriamente incluirá quimio-radioterapia adyuvante y actualmente muchas siguen siendo incluidas en ensayos clínicos para completar el tratamiento. En todo caso, será imprescindible la estadificación quirúrgica para evaluar el compromiso ganglionar previo al tratamiento adyuvante.

#### *1.1.5.4. Quimioterapia y otros tratamientos adyuvantes*

La quimioterapia (QT) ha demostrado mejorar la supervivencia de pacientes con factores de mal pronóstico y estadios avanzados, aunque con resultados variables [185].

Existe evidencia de moderada calidad de que el tratamiento con QT adyuvante (es decir después de una cirugía primaria) puede aumentar la supervivencia hasta en un 25% comparado con la RT en estadios III y IV [185–187]. La desventaja de la QT es que al igual que la RT, se asocia a más efectos adversos. Además, hoy en día aún existen dudas sobre las estrategias óptimas de tratamiento, ya que se puede usar la QT con RT secuencial o concomitante. También existe cierta incertidumbre respecto al número de fármacos a utilizar (dos o tres). Hoy por hoy, se necesitan más estudios para determinar cuál es el régimen más efectivo y menos tóxico, y si añadir tratamiento con RT realmente mejora los resultados. Existen estudios aleatorizados de fase II y III abiertos para responder a esta cuestión [188]. Su uso puede considerarse en aquellos casos de cáncer de endometrio estadios inicial con factores de alto riesgo de recidiva (Tabla 9).

Terapia hormonal: El endometrio es un tejido extremadamente sensible al estímulo hormonal y es bien sabido que los estrógenos aumentan la proliferación epitelial mientras que las progestinas determinan la diferenciación. Varias revisiones han descrito el uso de la terapia con progestinas en el cáncer de endometrio [189–191]. Por lo contrario, el tratamiento con terapias antiestrogénicas (inhibidores del receptor de estrógenos, inhibidores de la aromataasa, agonistas de gonadotrofinas, y antagonistas de la progesterona) no ha dado buenos resultados. Se cree que los mecanismos de acción son varios: inducción de la diferenciación de las células neoplásicas, regulación de la metilación de ciertos genes, o activación de la apoptosis. Evidentemente la respuesta al tratamiento y el pronóstico va a depender de la proporción de expresión de receptores hormonales, que está asociada a la diferenciación celular, con tasas entre 40–70%. La respuesta al tratamiento es variable, y se estima que está entre el 12 y el 72%. La ventaja del tratamiento hormonal es su buena tolerancia frente a la QT que suele tener efectos secundarios sustanciales que limitan su uso. Desafortunadamente las pacientes tratadas con progestinas tienden a recidivar frecuentemente (al parecer por una

regulación a la baja de los mismos receptores inducida por las mismas progestinas). Además, se sabe que estos tratamientos tienen escaso impacto en la supervivencia, por lo que su uso se reserva para casos seleccionados de mujeres inoperables, con recidivas sin otra opción terapéutica, o en combinación con la QT en estadios muy avanzados [192].

La terapia biológica: Dado que los mecanismos centrales que controlan el crecimiento endometrial son conocidos, y gracias al estudio de las alteraciones moleculares (apartado 1.1.2) se han podido diseñar tratamientos específicos que tienen como diana terapéutica diversos agentes (es decir receptores, proteínas, o genes) en las vías de señalización molecular que regulan el crecimiento y proliferación de las células neoplásicas (angiogénesis, proliferación, invasión y metástasis). Se han realizado estudios y hay varios ensayos clínicos en curso sobre la utilidad de algunos inhibidores o bloqueadores de receptores de factores de crecimiento como EGFR, HER-2, VEGFR, VEGF-trap, PDGFR, FGFR, mTOR, entre otros, en mujeres con cáncer endometrial avanzado. Los resultados son prometedores pero la mayoría de los fármacos son de uso experimental [188,193].

#### **1.1.6. Seguimiento y pronóstico**

Como ya fue explicado, el pronóstico viene determinado por los factores de riesgo, en especial dependiendo del compromiso ganglionar, aunque hay varios factores que influyen de manera independiente en el pronóstico (Tabla 9, apartado 1.1.5.2). Sin embargo, el compromiso de los ganglios aórticos es el factor de peor pronóstico [194].

No existe evidencia que soporte un determinado seguimiento tras el tratamiento inicial, ya que no mejora la supervivencia [195,196]. La vigilancia clínica se basa sobre todo en la observación de los síntomas por parte de la paciente (sangrado genital, masa abdominal, cambios en hábito intestinal inexplicado o distensión abdominal, dolor pélvico, o pérdida de peso) [197]. Aunque hay pocos estudios que avalen las diversas conductas, los expertos recomiendan hacer un seguimiento diferente en función de los factores de riesgo y/o del tipo de cáncer (tipo 1 o 2), dado su comportamiento y pronóstico distintos.

Dada la clara implicación del sobrepeso y la obesidad en el curso y pronóstico de la enfermedad, se recomienda a las pacientes un estilo de vida adecuado (con dieta saludable y ejercicio regular) y pérdida de peso en las pacientes con IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, pese a que hay poca evidencia al respecto [198].

Cáncer endometrial tipo 1 de bajo riesgo: la SEGO recomienda un control semestral durante los primeros 2 años, y luego anual hasta los 5 años. Además de la vigilancia clínica, cada visita

debe incluir una exploración física, que incluye exploración pélvica. No hay evidencia que soporte la realización de citología, analítica sanguínea, ni pruebas de imagen. Las pruebas diagnósticas deben ser solicitadas en función de los hallazgos y del criterio clínico [197].

*Cáncer endometrial tipo 2 o tipo 1 de riesgo intermedio o alto:* en estos casos la SEGO recomienda un control más estrecho dado su peor pronóstico. El control debe ser cada 3–6 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6–12 meses hasta 5 años. Las recomendaciones para el control clínico son las mismas: vigilancia clínica, exploración, etc. De igual forma, las pruebas diagnósticas deben solicitarse en función de los hallazgos, sin embargo, se deberá evaluar la necesidad de hacer una prueba de imagen (p. ej. radiografía o TC). Adicionalmente, se puede realizar la determinación del marcador tumoral CA 125 para el seguimiento de estadios avanzados en los tipo 2 (no en los tipo 1), sobre todo si estaba elevado en el momento del diagnóstico [199–201].

## **1.2. Cáncer de Ovario**

El cáncer de ovario ha sido siempre reconocido como la neoplasia ginecológica más letal, debido a su diagnóstico tardío y a la ausencia de un método efectivo de cribado. La supervivencia está determinada por el estadio en el momento del diagnóstico, y desafortunadamente la supervivencia global a 5 años es menor a 45%.

Durante muchos años se mantuvo la visión clásica del origen histológico independiente de los tumores que afectaban al ovario, a la trompa y al peritoneo (tumor primario peritoneal), pero desde hace casi 20 años se ha recogido evidencia que ha permitido un cambio en el paradigma de la patogénesis de estos tumores.

Clásicamente se ha utilizado el término “Cáncer Epitelial de Ovario” para referirse a un grupo de neoplasias malignas originadas en el epitelio de la superficie ovárica, con extensión a la trompa y/o metástasis peritoneales. En aquellos casos en los que no se identificaba una masa anexial, se asumía que el origen de dicha neoplasia que afectaba la cavidad peritoneal era primario peritoneal, y en los infrecuentes casos en los que se encontraba una masa en la trompa con metástasis peritoneales se hablaba de neoplasia tubárica primaria. Independientemente del origen, estas tres neoplasias tienen una característica distintiva que es la rápida progresión metastásica peritoneal. Además, dada la similitud entre las características epidemiológicas y el comportamiento clínico de estas tres entidades, se comenzó a hablar de un origen común para los tumores de histología serosa que afectaban al ovario, la trompa y al peritoneo, cuya etiopatogenia se basaba en alteraciones derivadas del

epitelio Mulleriano [83,202,203]. Por todo ello, desde el 2014 el Comité de Ginecología Oncológica de la FIGO ha optado de forma pragmática por incluir en el mismo sistema de clasificación a estas tres neoplasias ya que el manejo clínico de todas es el mismo. La denominación actual es cáncer epitelial de ovario, peritoneo o trompa, debiéndose designar cuando ello sea posible el origen primario del tumor [204].

Dada la gran extensión de este tema y teniendo en cuenta el propósito del presente trabajo únicamente se hablará del cáncer de ovario en estadios iniciales (FIGO I–II) o estadios FIGO IIIA (ver más adelante).

### **1.2.1. Epidemiología y factores de riesgo**

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica en los países desarrollados, detrás del cáncer endometrial, y la tercera en el mundo.

El 95% de las neoplasias son de estirpe epitelial, y se originan en la superficie del ovario. Para facilitar la lectura del presente trabajo, las denominaremos de forma práctica *cáncer epitelial de ovario* (CEO). El resto se originan de otros tipos celulares del ovario y al ser de histología distinta el tratamiento difiere. Dada su infrecuencia y al requerir un tratamiento especial, no serán discutidos en profundidad en el presente trabajo.

Su incidencia actual es de casi 15 por cada 100.000 mujeres en Europa occidental [1], y en España, en el año 2015 fue la tercera neoplasia ginecológica más diagnosticada en mujeres, detrás del cáncer de mama y endometrio (tasa europea estandarizada por edad 9.9 por 100 000 personas-años). Aunque menos frecuente que el de endometrio, el CEO es la neoplasia más mortal del aparato genital con una supervivencia a largo plazo menor al 30%. En España, la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea es de 5.81 por cada 100 000 habitantes (comparada con 2.57 para las neoplasias del cuerpo uterino). No obstante, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Epidemiología (INE), en el 2014 el CEO ocupó el séptimo lugar en mortalidad entre las neoplasias que afectaron a las mujeres (con 2152 muertes, por detrás del cáncer de mama, colon, pulmón, páncreas, estomago, y útero). Además, según el INE, los tumores responsables del mayor número de muertes en mujeres no se han modificado de forma sustancial en los últimos años [5,6].

Actualmente la investigación en cáncer de ovario está enfocada al diagnóstico temprano o precoz ya que hoy en día no existe ningún método de cribado eficaz. La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados (FIGO III–IV) y casi dos terceras partes acaban recidivando [205–207].

Existen diferentes tipos histológicos de CEO con etiopatogenias y comportamientos clínicos distintos. Sin embargo, dada la ausencia de marcadores bioquímicos que faciliten la identificación de mujeres con mayor riesgo de CEO, la inmensa mayoría de datos sobre los factores de riesgo provienen de estudios epidemiológicos. Aunque los factores de riesgo pueden diferir entre los diferentes tipos de cáncer, existen varios factores que globalmente se han asociado a un aumento o reducción del riesgo de CEO (Tabla 10) [16,208–215].

#### *1.2.1.1. Antecedentes familiares y síndromes genéticos*

Herencia familiar: es el factor de riesgo más consistente e importante, y el primero en ser identificado. Fue descubierto en 1989 tras el primer gran estudio epidemiológico de cáncer ginecológico [216]. El riesgo es considerable en mujeres con al menos un familiar de primer grado afecto (OR 3.1) [217] pero es mayor para aquellas con  $\geq 2$  familiares de primer grado afectas [218]. Posteriormente se elucidó el riesgo heredado gracias al descubrimiento de los genes BRCA (ver más adelante).

En general, se estima que hasta un 22% de los casos de CEO son debidos a factores hereditarios, la mayoría son debidos a mutaciones en el gen BRCA aunque también hay otros genes implicados [219,220]. Existen varios tipos de cáncer hereditario asociado a síndromes conocidos que presentan una mayor incidencia de CEO entre los cuales destacan principalmente dos: la mutación germinal del gen BRCA1/BRCA2, y el síndrome de Lynch. Estos ya fueron presentados en el primer capítulo puesto que también se asocian a un mayor riesgo de padecer cáncer endometrial (apartado 1.1.1.2). En lo que concierne al CEO y el síndrome de Lynch o (o Cáncer de Colon Hereditario no Polipósico) habría que añadir que es la segunda causa de predisposición al cáncer de ovario, representado aproximadamente el 10% de las neoplasias de ovario hereditarias. El riesgo asociado de cáncer de ovario es del 10–15% a lo largo de la vida de la mujer y suele presentarse a edades más tempranas que en los casos no hereditarios (edad media de 41–42 años). La mayoría de los tumores son G1 o G2 y suelen diagnosticarse en estadios iniciales (85% en estadio FIGO I–II), aunque hasta en un 21% de los casos pueden ser tumores sincrónicos con un adenocarcinoma de endometrio.

Síndrome del cáncer hereditario de mama y ovario (CHMO): este síndrome hereditario es el que más se asocia a CEO. Las características principales de la mutación ya han sido mencionadas en el capítulo correspondiente del cáncer de endometrio (apartado 1.1.1.2). Los genes BRCA 1 y 2 son genes supresores tumorales que participan en varias funciones moleculares como el reconocimiento y reparación de daño en el ADN, regulación de la transcripción génica y control del ciclo celular. Las pacientes con el síndrome de CHMO son portadoras de una

mutación germinal de dichos genes, esto lleva a la pérdida somática de un alelo y la correspondiente inactivación del gen con el subsecuente desarrollo de un carcinoma. En la población general se estima que 1 de cada 280 mujeres es portadora de la mutación germinal (las estimaciones varían entre 1:300 y 1:800). Se encuentra una mutación en los genes BRCA1–2 en aproximadamente el 10–13% de los casos de CEO y el 3–5% de cáncer de mama. Las portadoras de la mutación del gen BRCA1 tienen un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 40–50% de padecer CEO, mientras que el riesgo es de un 20–30% para el BRCA2, comparado con el 1% de la población general [221,222]. Aunque no hay un tipo histológico de CEO asociado al CHMO que predomine, suelen ser más frecuentes los serosos de alto grado y en estadios avanzados. La edad media de presentación de los CEO asociados a mutaciones del BRCA1 suele ser menor al CEO esporádico (54 vs. 63 años), aunque en general los CEO asociados a mutaciones BRCA no se suelen diagnosticar antes de los 30 años y es raro verlos en menores de 40 años [223]. Por otra parte, hasta un 56% de las pacientes portadoras de la mutación no tienen ninguna historia familiar, por esto y todo lo anterior, la SEOM recomienda realizar una prueba diagnóstica en busca de estas mutaciones siempre que se diagnostique a una mujer de CEO de alto grado, no mucinoso, independientemente del tipo histológico, edad o antecedentes familiares [224]. El uso de anticonceptivos hormonales combinados ha demostrado disminuir el riesgo de CEO en las portadoras de la mutación, al igual que en la población general [225,226]. A pesar de que suelen presentar mayor grado y estadio en el momento del diagnóstico, los CEO asociados a BRCA1/2 tienen mejor pronóstico que los casos aislados, con tasas de supervivencia global y libre de enfermedad superiores al resto de casos, presumiblemente por su sensibilidad a los agentes con platino [222,227,228]. La cirugía reductora de riesgo es la estrategia de elección como tratamiento “profiláctico” de estas pacientes (apartado 1.2.3.4).

Los casos de pacientes con síndromes de cáncer hereditarios o portadoras de variantes patológicas de oncogenes (p. ej. BRCA, síndrome de Lynch) deben ser manejadas por equipos especializados ya que en estos casos sí se dispone de evidencia que soporta métodos de cribado o incluso tratamientos medico-quirúrgicos reductores de riesgo. Dado que este tema se aleja del objetivo de esta tesis no será discutido en profundidad.

#### *1.2.1.2. Variables clínicas y antropométricas*

*Edad:* como para casi todas las neoplasias que afectan al humano, la edad es un factor de riesgo para el CEO. Un estudio que analizó los datos del conocido *Nurses Health Study*

determinó que por cada año adicional en mujeres menores de 50 años el riesgo aumenta en un 2%, y para aquellas mayores de 50 años el riesgo aumenta 11% [208].

Altura, sobrepeso y obesidad: otras neoplasias ginecológicas tienen francas asociaciones epidemiológicas con la altura y/o el IMC, como ya fue anotado para el cáncer endometrial (apartado 1.1.1.4). En lo que respecta al CEO, la asociación es similar y en la misma dirección. Un gran estudio multicéntrico encontró que por cada 5 cm de incremento en la altura se observó un aumento del 7% del riesgo de CEO (RR 1.05–1.09) [215]. Aunque existe una clara asociación entre la obesidad y el CEO, su impacto no es tan importante como para el cáncer de endometrio, y varía según el tipo histológico. Este último estudio observó una gran heterogeneidad en la asociación del IMC y el CEO, y demostró que, en aquellas mujeres que nunca habían usado terapia hormonal, por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento en el IMC se incrementaba el riesgo de CEO en un 10% (RR 1.07–1.13). El efecto de la obesidad en la mortalidad por cáncer de ovario es menor que en el caso del endometrio, aunque hay más muertes por cáncer ovárico, las mujeres con IMC ≥40 tenían solo 1.51 veces (95% CI, 1.12–2.02) aumentado el riesgo de muerte comparado con aquellas con IMC <25 kg/m<sup>2</sup> [71].

**Tabla 10. Factores de riesgo asociados al cáncer de ovario**

<b>RIESGO AUMENTADO</b>	<b>Riesgo Relativo o probabilidad<sup>1</sup> (%)</b>	<b>RIESGO DISMINUIDO</b>	<b>Riesgo Relativo</b>
Mutación BRCA1	35 – 46%	Multiparidad	0.6
Mutación BRCA2	13 – 27%	Uso de ACH <sup>2</sup>	0.3 – 0.5
Sd. De Lynch	12%	Lactancia materna <sup>3</sup>	0.66 – 0.72
Historia familiar <sup>4</sup>	2.9 – 3.6	Esterilización tubárica	0.69 – 0.76
Infertilidad	2 – 2.67	Histerectomía	0.76
SOPQ	2.52		
Endometriosis <sup>5</sup>	2.04 – 3.05		
Tabaquismo <sup>6</sup>	2.1		
Terapia hormonal			
Obesidad	1.3 – 2		
Altura			
Uso de talco	1.33		

ACH: anticonceptivos hormonales. (1) Probabilidad acumulada en la vida (en la población general es de 1.4%), (2) incluye métodos combinados y de solo progestágenos (mayor reducción de riesgo), (3) reducción de riesgo para una duración ≥ 12 meses, (4) no tiene en cuenta mutaciones asociadas a mayor riesgo de CEO (p.ej. BRCA), (5) solo a CEO de histología endometriode, células claras y seroso de bajo grado, (6) solo con histología mucinosa.

### 1.2.2. Histopatología, genética y biología molecular

Pese a décadas de riguroso estudio, el verdadero origen y patogénesis del cáncer de ovario siguen sin ser plenamente comprendidos, y es por esto que en los últimos 50 años la tasa de supervivencia no ha cambiado significativamente. Probablemente el mayor error ha sido considerar el cáncer de ovario como una única enfermedad [229]. En los últimos años, gracias a los avances en oncogenómica se han podido reclasificar los distintos tipos de neoplasia y entender un poco mejor esta compleja y heterogénea enfermedad. Así, han ido apareciendo nuevos perfiles moleculares, y nuevas teorías carcinogénicas que han reemplazado viejos paradigmas ahora prácticamente obsoletos.

Los diferentes tipos de cáncer de ovario se pueden clasificar según varias características. En primer lugar, se debe tener en cuenta su origen histológico y según este la OMS los clasifica en las siguientes categorías: epiteliales (del epitelio celómico), mesenquimales, mixtos (epiteliales y mesenquimales), estromales y de los cordones sexuales (puros y mixtos), germinales (puros y mixtos), teratomas monodérmicos y tumores de tipo somático (que provienen de un quiste dermoide), tumores de tejidos blandos, mesoteliales, linfoides y mieloides, secundarios (metastásicos) y misceláneos. Adicionalmente la OMS los subclasifica de acuerdo a su comportamiento [83]:

- 0) Benigno
- 1) Inespecífico, *borderline* o de comportamiento desconocido
- 2) Carcinoma in situ y neoplasias intraepiteliales grado III<sup>1</sup>
- 3) Maligno

De forma simplificada se puede entender que hay tres grupos principales, cada uno de ellos relacionado con el origen histológico y genético de los compartimentos ováricos:

1. Tumores del epitelio superficial o tumores del epitelio Mülleriano (90%): aquellos que derivan del epitelio celómico y del revestimiento ovárico.
2. Tumores germinales (5%): incluye los disgerminomas, tumores de seno endodérmico, carcinomas embrionarios, coriocarcinomas y teratomas, entre otros.
3. Tumores del estroma y de los cordones sexuales (1–4%): se relacionan con los elementos propios de la corteza y de la médula del ovario.

El resto de los grupos mencionados corresponden a neoplasias infrecuentes (1%) que son mayoritariamente benignas.

---

<sup>1</sup> Solo hay un tumor ovárico con esta clasificación, la variante micro-papilar del tumor seroso *borderline* o carcinoma seroso de bajo grado no-invasivo

Cabe hacer un inciso con respecto a la clasificación de los tumores según su comportamiento y potencial de malignidad. Hoy en día, en la práctica clínica se distinguen tres tipos: benignos, malignos y un grupo intermedio claramente definido que se ha denominado en inglés *borderline* y se refiere a los tumores epiteliales que presentan proliferación papilar y atipia nuclear variable pero que no muestran invasión del estroma. Estos tumores se comportan biológicamente como una entidad nosológica distinta del CEO en cuanto a su historia natural, factores pronósticos y respuesta al tratamiento. La supervivencia global en estos casos es superior al 90% y por consiguiente se han establecido protocolos independientes de estadificación y tratamiento [230].

Dado que este amplio tema sobrepasa los objetivos del presente trabajo, de aquí en adelante solo se hablará de los tumores malignos epiteliales.

La clasificación del carcinoma epitelial de ovario (CEO) de la OMS distingue 5 tipos distintos de tumores con respecto a las siguientes variables: factores de riesgo y lesiones precursoras, patrones de extensión (metástasis), alteraciones moleculares genéticas, respuesta al tratamiento quimioterápico y pronóstico (Tabla 11) [83,231,232]. Esta clasificación es más completa y difiere de la otra clasificación dicotómica existente que considera solo dos tipos. Los de tipo 1 son los tumores de bajo grado y genéticamente estables que pueden evolucionar de lesiones precursoras como tumores *borderline* o endometriosis; incluye los serosos de bajo grado, endometrioides, mucinosos, y células claras; la supervivencia aproximada a 5 años es de un 55% y la respuesta a la QT suele ser pobre. Los de tipo 2 son tumores agresivos de alto grado, frecuentemente diagnosticados en estadio avanzado, con una supervivencia a 5 años de aproximadamente 30%, pero una muy buena respuesta a la QT; sus lesiones precursoras suelen ser los STIC (ver más adelante) e incluye tumores serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, tumores indiferenciados y mixtos mesodérmicos [233].

Gracias a las nuevas clasificaciones que tienen en cuenta estos múltiples factores moleculares, genéticos, histológicos y epidemiológicos hoy en día se obtiene una mayor concordancia en el diagnóstico entre patólogos [234], y se avanza cada vez más hacia una terapéutica de precisión con la aparición de nuevas dianas moleculares terapéuticas y novedosos fármacos con resultados prometedores [235–237].

El adenocarcinoma seroso es el tipo histológico más frecuente del CEO y se sabe que está íntimamente relacionado con el carcinoma seroso peritoneal y tubárico debido a sus similitudes a nivel histopatológico. En el modelo tradicional de carcinogénesis del CEO el origen celular del adenocarcinoma seroso es el mesotelio de la superficie ovárica. Se postula que el trauma ovulatorio a este nivel provoca mutaciones a nivel genético relacionadas con

el cambio metaplásico del epitelio Mülleriano a un epitelio tubárico, con la subsecuente transformación neoplásica del mismo [238,239]. Recientemente muchos expertos han propuesto una teoría alternativa dada la rareza de estas supuestas lesiones precursoras. Esta nueva hipótesis de basa en estudios realizados en pacientes portadoras de la mutación del gen BRCA, en quienes al realizarles una salpingo-ooforectomía reductora de riesgo se detectó la presencia de carcinoma intraepitelial tubárico a nivel de las fimbrias con una incidencia mucho mayor a la esperada [240–242]. Por lo tanto, se sugirió que esta lesión, a veces llamada neoplasia intraepitelial tubárica o STIC (del inglés *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*), progresaba hacia carcinoma invasor del ovario, peritoneo o trompa. A raíz de estos hallazgos, hoy en día se recomienda examinar extensamente la trompa mediante el protocolo SEE-FIM (del inglés *Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end*), sobre todo en aquellos casos con factores de riesgo [243].

**Tabla 11. Clasificación del cáncer epitelial de ovario: 5 tipos de enfermedad**

	Seroso de Alto Grado	Células Claras	Endometrioides	Mucinoso	Seroso de Bajo Grado
Edad al diagnóstico	Avanzada	Temprana	Temprana	Temprana	Temprana o avanzada
Lesión precursora u origen	STIC	Endometriosis, adenofibroma	Endometriosis, adenofibroma	Secuencia A-B-C, teratoma	Tumor seroso borderline, endosalpingiosis ganglionar
Riesgo genético	BRCA1/2	Desconocido	Sd. Lynch (CCHNP)	Desconocido	Desconocido
Alteraciones moleculares y genéticas	p53 mutado (96%), BRCA1/2 (20%), aneuploidía	ARID1A (46%), PI3KCA (33%), PTEN	PTEN, beta-catenina, IMS, ARID1A (30%)	KRAS (65%), HER2 (14%)	IMS, BRAF (6%), KRAS (41%)
IHQ	p53 <sup>+</sup> , WT1+, RP+, RE+	HNF-1 $\beta$ +, NAPSIN A+, RP+/-, ER-	RP+, RE+, NAPSIN A+/-, WT1+/-	-	WT1+, RP+, RE+
Proliferación celular	Alta	Baja	Baja	Intermedia	Baja
Respuesta a QT primaria	80%	15%	Variable	15%	26–28%
Pronóstico	Malo	Intermedio	Favorable	Favorable	Favorable

STIC: Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma, Secuencia A-B-C: adenoma-borderline-carcinoma, HNF: *hepatocyte nuclear factor*, IHQ: inmunohistoquímica, WT1: Wilms Tumor 1, RP: receptores de progesterona, RE: receptores de estrógeno, IMS: inestabilidad de microsatélites, QT: quimioterapia. (a) para la IHQ de p53 se considera positivo (+) si la tinción es > 70% y negativa si es < 1%. Ver texto para referencias.

La descripción detallada de la histología, oncogenética y biología molecular de los tumores ováricos excede los objetivos del presente trabajo por lo que no se desarrollarán con más detalle.

### **1.2.3. Presentación clínica y diagnóstico presuntivo**

A diferencia de los otros tipos de neoplasias ginecológicas, el cáncer de ovario no suele dar síntomas precozmente, cuando estos aparecen la enfermedad suele estar en estadios avanzados. Además, el 75% de las pacientes tienen enfermedad más allá del ovario en el momento del diagnóstico. De ahí su mal pronóstico en general.

Algunos casos pueden tener una presentación aguda, y suelen ser igualmente la manifestación de la diseminación metastásica del tumor. En estos casos las pacientes pueden presentar síntomas correspondientes a un derrame pleural (p.ej. disnea), oclusión o suboclusión intestinal (p.ej. distensión abdominal, plenitud, náuseas/vómitos), y excepcionalmente tromboembolismo venoso o síndromes paraneoplásicos.

La mayoría de los casos restantes que presentan alguna sintomatología suelen ser de presentación subaguda. Los síntomas en estos casos son inespecíficos, pero se ha encontrado en varios estudios que éstos pueden incluso aparecer en estadios iniciales de la enfermedad [244–247]. Los más frecuentes suelen ser: distensión abdominal, urgencia o frecuencia urinaria, o plenitud gástrica.

#### *1.2.3.1. Manejo de las tumoraciones ováricas con sospecha de malignidad*

Actualmente el diagnóstico del cáncer de ovario proviene de los hallazgos de masas anexiales de origen ovárico o tubárico en pacientes sintomáticas o como hallazgo incidental en una paciente asintomática durante exploración clínica o ecográfica realizada por otro motivo.

La actitud ante una tumoración anexial debería enfocarse desde una perspectiva oncológica, aunque la mayoría de masas ováricas resulten, finalmente, benignas. No obstante, hoy en día se dispone de modelos de predicción que combinan la información obtenida de diferentes pruebas diagnósticas (de imagen y serológicas) permitiendo caracterizar las masas anexiales con mayor precisión y así distinguir los tumores potencialmente malignos de los benignos. Esto es imprescindible para poder disminuir el número de cirugías con sospecha de malignidad que en última instancia resultan ser benignas [206].

Independientemente del origen del hallazgo (incidental o diagnóstico asociado a sintomatología), la evaluación inicial debe ser rigurosa y extensa. La anamnesis, como siempre, debe ser la base de la primera valoración en búsqueda de factores de riesgo (apartado

1.2.1). La exploración física debe ser minuciosa para determinar si hay compromiso extrapélvico de la enfermedad. La palpación del abdomen debe descartar o confirmar la presencia de ascitis y la exploración pélvica debe detallar el tamaño de la masa, sus características y si existen signos de infiltración.

En la Tabla 12 se resume el estudio preoperatorio recomendado de las pacientes con masas anexiales sospechosas.

**Tabla 12. Estudio preoperatorio y de extensión ante una masa anexial sospechosa**

<b>Estudio</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Pruebas diagnósticas o procedimientos</b>
<b>Anamnesis</b>	Historia familiar, valoración de comorbilidades	Test genéticos (si precisa, según antecedentes familiares)
<b>Exploración</b>	Exploración clínica completa, incluyendo valoración de la pelvis (valorar si tumor irregular, fijo y/o Douglas nodular)	Según hallazgos
<b>Valoración de estado global preoperatorio</b>	Valoración por sistemas	Analítica completa (hemograma, bioquímica y coagulación), radiografía de tórax.
<b>Caracterización de la masa anexial</b>	Estimar la probabilidad de malignidad según los hallazgos. Uso de algoritmos o modelos de predicción recomendado (IOTA, RMI, ROMA)	Recomendado: - Eco TV/abdominopélvica - Marcadores tumorales <sup>1</sup> Según caso y/o centro: - TC abdominopélvica - RM abdominopélvica
<b>Extensión de la enfermedad</b>	Valoración de la extensión pélvica, abdominal y extraabdominal (implantes peritoneales, afectación visceral o retroperitoneal)	Recomendado: - TC abdominopélvica - Laparoscopia: permite diagnóstico definitivo (intraoperatorio o diferido) y determinar resecabilidad <sup>2</sup> Según caso y/o centro: - RM abdominopélvica - PET-TC

(1) dependiendo de la disponibilidad en cada centro, debe incluir al menos el CA-125, si está disponible el HE4 o el algoritmo ROMA; en casos de sospecha de histología mucinosa CEA y CA-19.9, (2) solo en centros con experiencia, no debe ser utilizada únicamente como método diagnóstico

### 1.2.3.2. Pruebas de imagen diagnósticas

Aunque en ocasiones el diagnóstico de sospecha inicial es ecográfico muchas veces se requieren pruebas de imagen adicionales para detallar la tumoración y explorar de forma exhaustiva su posible extensión.

Las pruebas de imagen son indispensables para el estudio preoperatorio y de extensión de las masas anexiales.

Ecografía: la Eco TV es la prueba que en condiciones normales mejor visualiza los ovarios. Idealmente debería ser realizada por un ecografista experto [248,249]. La utilización del Doppler sirve para complementar la descripción morfológica de las masas y mejora el rendimiento diagnóstico. En la actualidad se recomienda utilizar los criterios establecidos por el grupo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) ya que han sido validados para estandarizar la descripción ecográfica de los tumores, y presentan la mejor sensibilidad (92%) y especificidad (96%) para el diagnóstico de neoplasias ováricas frente a una masa anexial [250,251] (Tabla 13). Se han establecido 3 grupos de sospecha diagnóstico según las características o “reglas” simples (*simple rules* en inglés):

- 1) Masa maligna: si hay  $\geq 1$  característica M y ninguna B
- 2) Masa benigna: si hay  $\geq 1$  característica B y ninguna M
- 3) Masa indeterminada: si hay presentes características tanto B como M

En casos de tumoraciones de grandes dimensiones puede ser necesario realizar una ecografía abdominal para valorar la masa en su totalidad.

**Tabla 13. Criterios simples del grupo IOTA para caracterizar las masas anexiales**

Criterios B		Criterios M	
<b>B1</b>	Lesión unilocular	<b>M1</b>	Tumor sólido contornos irregulares
<b>B2</b>	Componente sólido < 7 mm	<b>M2</b>	Ascitis
<b>B3</b>	Sombra acústica	<b>M3</b>	$\geq 4$ proyecciones papilares
<b>B4</b>	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas	<b>M4</b>	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
<b>B5</b>	Vascularización ausente	<b>M5</b>	Vascularización abundante

Tomografía computarizada (TC): la TC con contraste es útil fundamentalmente en casos de alta sospecha de CEO en estadio avanzado (tras los hallazgos de la exploración física o ecográfica) ya que permite investigar la presencia de enfermedad a distancia (extrapélvica) (p.ej. implantes peritoneales, nódulos del omento), afectación del retroperitoneo y

compromiso ganglionar. Además, puede incluso ayudar en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica primaria puesto que permite identificar criterios objetivos de irresecabilidad (p.ej. carcinomatosis peritoneal), esto ha sido validado en múltiples estudios [252,253]. La principal limitación de la TC es su resolución, ya que no es capaz de visualizar lesiones <5 mm, es por esto que la visualización aumentada mediante laparoscopia ha mejorado la valoración de la resecabilidad (ver más adelante). Sin embargo, la TC en manos expertas puede tener una precisión del 70–90% en cualquier estadio de la enfermedad [254]. En esencia, la TC es la sustituta por imagen de la estadificación quirúrgica y es fundamental en la evaluación de la resecabilidad del CEO [255], sin embargo nunca puede reemplazar a la cirugía dada su limitación para evaluar la región retroperitoneal (ver apartado 1.3.2.1.1). Con el advenimiento del PET-TC los resultados obtenidos han sido aún mejores [256]. Actualmente se recomienda su uso en el diagnóstico y seguimiento de casos seleccionados en aquellos centros que dispongan de dicha tecnología.

Resonancia Magnética (RM): la RM abdominopélvica es la prueba de elección de segundo nivel ante masas ováricas de difícil clasificación por ecografía [230]. Hay datos prometedores para el diagnóstico precoz de CEO con el uso de la espectroscopia mediante RM con colina, aunque su uso es restringido [257].

El uso de la RM también se ha estudiado para la estadificación prequirúrgica con resultados variables, pero su uso es limitado y hasta la fecha no ha demostrado ser superior a la cirugía. Esto será discutido en el capítulo de la estadificación prequirúrgica (apartado 1.3.2.1.2)

Adicionalmente, hoy disponemos de nuevas técnicas radiológicas funcionales que se han convertido en potenciales biomarcadores por imagen. Estas pruebas permiten visualizar in vivo eventos moleculares clave representativos de distintos tumores. Entre todas las neoplasias ginecológicas, las pruebas de imagen moleculares tienen el mejor rendimiento en el diagnóstico del CEO [258].

### *1.2.3.3. Marcadores tumorales y modelos de predicción*

Por definición, los marcadores bioquímicos en suero son indicadores de alguna enfermedad, y en concreto los marcadores tumorales resultan útiles a la hora de estudiar diferentes neoplasias. Nos permiten presumir su origen histológico, basado en el conocimiento de su etiopatogenia, en ausencia de una biopsia histológica. El marcador tumoral que caracteriza los tumores epiteliales ováricos, tubáricos y peritoneales es el CA-125 (del inglés *cancer antigen 125*) y por ello se utiliza en el proceso diagnóstico y en el seguimiento del CEO desde la

década de los ochenta [259]. Su uso se ha extendido y en combinación con las imágenes radiológicas ha permitido afinar la sospecha de malignidad previo a la cirugía. Los niveles séricos de CA-125 pueden estar elevados en el 50 % de las pacientes con cáncer de ovario en estadio FIGO I y en el 80–90 % de los estadios FIGO III–IV. En estadios iniciales la sensibilidad y la especificidad son bajas (75%), dado que la elevación del marcador también se presenta en otros cánceres (como endometrio, cérvix o pulmón), o en patologías benignas como leiomiomas, endometriosis o incluso durante el embarazo o condiciones no ginecológicas (hepatitis, cirrosis, pancreatitis, o cardiopatías congénitas). Su uso aislado tiene baja sensibilidad ya que es negativo en hasta en un 20% de los CEO [260]. El punto de corte de normalidad más utilizado es  $<35$  U/mL, aunque teniendo en cuenta su baja especificidad algunos expertos consideran que niveles de hasta 200 U/mL pueden ser normales (sobre todo en presencia de otras condiciones que puedan elevar el marcador).

Otro marcador que ha demostrado ser útil en el manejo del CEO es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4 por sus siglas en inglés. Esta proteína es expresada en el tejido respiratorio y reproductivo, y a diferencia del CA-125 no se encuentra elevado en otras condiciones benignas. Sin embargo, sí se ha observado su elevación en otras neoplasias malignas, sobre todo de pulmón y de ovario [261]. Comparado con pacientes sanas o con patologías benignas, los niveles de HE4 en pacientes con CEO son  $>70$  pmol/L. El uso combinado con el CA-125 es útil para distinguir a las pacientes con masas anexiales benignas de malignas. Otra ventaja del HE4 es que es más específico en pacientes premenopáusicas que el CA-125, mientras que éste último es mejor en la postmenopausia [262,263].

La utilidad demostrada de estos marcadores tumorales es doble: es útil como predictor de malignidad además de servir en el seguimiento de las pacientes intervenidas de CEO para la detección precoz de recidivas tumorales [264,265].

Los diferentes modelos de predicción que se han desarrollado buscan seleccionar a las pacientes que requieren un manejo por un especialista en ginecología oncológica ante la probabilidad de una tumoración anexial maligna. Se resumen a continuación los más relevantes, pero aún no hay suficiente evidencia para aplicarlos en la práctica clínica rutinaria.

RMI I (Risk of Malignancy Index I): es el más antiguo y probablemente el más utilizado por su simplicidad y disponibilidad, ya que solo requiere una determinación del CA-125, una Eco TV y conocer el estado menopáusico de la paciente (Tabla 14).

**Tabla 14. Índice de riesgo de malignidad (RMI) para tumores ováricos**

	Descripción	Puntaje
Ecuación	$RMI = U \times M \times CA125$	
Valor <b>U</b> ( <i>Ultrasonido</i> )	El valor se obtiene sumando los puntos a partir de los hallazgos de la Eco TV. Se otorga un punto por la presencia de cada una de las siguientes características: quistes multiloculares, áreas sólidas, metástasis, ascitis, lesiones bilaterales	<b>U=0</b> (0 puntos) <b>U=1</b> (1 punto) <b>U=3</b> (2 a 5 puntos)
Valor <b>M</b> ( <i>Menopausia</i> )	Estado menopáusico	<b>M=1</b> si premenopáusica <b>M=3</b> si posmenopáusica
Valor <b>CA125</b>	Concentración del CA-125 sérica medida en unidades por mililitro (U/mL)	Cualquier valor del <b>CA-125</b>

Inicialmente se estudió el rendimiento como predictor de riesgo de malignidad de este índice y se encontró una sensibilidad moderada (87%) [266,267]. Posteriormente se hicieron modificaciones y se evaluaron 4 versiones diferentes del RMI (I–IV). Una revisión sistemática en 2009 demostró que el RMI I y II, utilizando un punto de corte de 200, tenía el mejor rendimiento diagnóstico con una sensibilidad del 78% y 79%, y una especificidad del 87% y 81% respectivamente [268]. Otro metaanálisis encontró resultados similares, demostrando una especificidad levemente superior para el RMI II, del 89%. Actualmente en el Reino Unido se recomienda derivar a las pacientes con masas anexiales y un RMI I >250 (NICE) o >200 (SIGN, en Escocia) para ser manejadas en una unidad de ginecología oncológica [269,270].

*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)*: con la aparición del HE4 se desarrolló un modelo matemático que incluía los valores del CA-125 y el HE4 para predecir el riesgo de malignidad de un tumor ovárico. El resultado del algoritmo permite clasificar a las pacientes en dos grupos, de alto o bajo riesgo de malignidad. Moore et ál. demostraron en su estudio una sensibilidad de 94% y una especificidad de 75% al elegir como punto de corte para alto riesgo valores >12.5 % para pacientes premenopáusicas y >14.4 % para las posmenopáusicas [271]. Sin embargo, dado que existen tres técnicas de determinación del HE4 por inmunoensayo automatizado en Europa (de las empresas Abbott, Roche y Fujirebio) los puntos de corte para clasificar a las pacientes son diferentes (punto de corte de alto riesgo para pacientes premenopáusicas 7.4%, 11.4% y 13.1%; y para pacientes posmenopáusicas 25.3%, 27.7%, 29.9%, respectivamente).

OVA1 y OVA2 (Overa): el modelo OVA1 (MIA, *Multivariate Index Assay*) es un panel de 5 biomarcadores, dos que se encuentran sobreexpresados (CA-125 y  $\beta$ 2-microglobulina), y tres infraexpresados (apolipoproteína A1 o Apo A-1, prealbumina y transferrina) en el CEO. Fue validado inicialmente en EE.UU. y demostró un VPN de 98% y una sensibilidad de 91% para la detección de CEO en estadio inicial [272]. Además, en los estudios iniciales se mostró que la variación del rendimiento según el estado menopáusico era baja (sensibilidad de 91% y 98% en la pre- y posmenopausia respectivamente) [272,273]. Posteriormente se modificó el modelo de OVA1 y fue remplazado por el OVA2 (MIA2G, MIA de segunda generación), que incluye también 5 biomarcadores: hormona folículo estimulante (FSH), HE4, Apo A-1, transferrina y CA-125. Con este nuevo modelo (recientemente aprobado y comercializado en Europa como Overa) se obtiene un resultado numérico (0–10) mediante un software de la compañía (OvaCalc) y permite clasificar el riesgo en bajo (<5) o alto ( $\geq$ 5). Los resultados son similares a OVA1 con una mejora en la especificidad (69% vs. 54%) [274].

Modelos del grupo IOTA: tras la validación de las definiciones y términos del grupo IOTA para describir los hallazgos ecográficos de las masas anexiales, se diseñaron diferentes modelos de riesgo para estimar el riesgo de malignidad en base a estos hallazgos.

El modelo ADNEX (*Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*) incluye 9 variables que son clínicas, serológicas y ecográficas [275]. Este modelo ha sido validado externamente en múltiples centros con buenos resultados, con una precisión diagnóstica entre 0.907 y 0.955 (área bajo la curva ROC) [276–278]. La ventaja de este modelo es que permite estimar la probabilidad de que un tumor sea borderline, estadio I, estadio II–IV o metastásico.

El grupo IOTA también ha validado dos modelos de regresión en base a datos clínicos y ecográficos para estimar el riesgo de malignidad (LR1 y LR2). El modelo LR2 utiliza seis variables: la edad y 5 variables ecográficas y mediante un modelo de regresión logística determina la probabilidad de malignidad. La precisión del modelo en el estudio de validación fue de 0.94 (área bajo la curva ROC) [279], y posteriormente fue validado externamente con resultados muy similares [280], además también se comparó en estudios posteriores a otros modelos predictores (ROMA y RMI) [281–283]. Algunos expertos consideran que es posible que el modelo LR2 subestime el riesgo de malignidad. En 2014 y 2016 dos metaanálisis evaluaron los modelos disponibles hasta la fecha y determinaron que los modelos LR2 y el uso de los *Simple Rules* deberían ser incorporados a la práctica clínica basada en la evidencia [284,285].

*Simple Rules risk calculation (SRrisk)*: un estudio reciente evaluó el uso de los criterios simples del grupo IOTA (Tabla 13) como predictores de malignidad tanto en centros de referencia de ginecología oncológica como en centros no especializados, y determinó 4 grupos de riesgo basados en los hallazgos de la Eco TV (Tabla 15) [286]. Sin embargo, estos resultados no han sido validados externamente todavía.

**Tabla 15. Clasificación del riesgo de malignidad según los Simple Rules (SRrisk)**

Características simples presentes*		Riesgo estimado de malignidad	Clasificación
M	B		
0	≥3	<0.01–0.29%	<b>Muy bajo riesgo</b>
0	2 B1	0.19–2.7% 1.2–3.1%	<b>Bajo riesgo</b>
0	1 (≠B1)	2.4–15.2%	<b>Riesgo intermedio</b>
0 n° M = n° B >0	0 n° B = n° M n° B > n° M	27.5–48.7% 5.6–78.1% 1.3–28.4%	<b>Alto riesgo</b>
n° M > n° B	n° B < n° M	42.0–>99.9%	<b>Muy alto riesgo</b>

\* Se debe contar el número (n°) de características B (benignas) y M (malignas) de acuerdo a los *Simple Rules* del grupo IOTA, salvo para el grupo de bajo riesgo que tiene en cuenta la presencia específicamente del criterio B1 (lesión unilocular).

Todos estos modelos han sido diseñados para estimar el riesgo de malignidad de una tumoración anexial preoperatoriamente, por lo que no son métodos diagnósticos ni de cribado como tal. Hay que interpretar los resultados de estas pruebas con cautela puesto que se han estudiado tanto en población de riesgo como en la población general [287,288]. Como cualquier herramienta diagnóstica, el valor predictivo positivo de estas pruebas depende de la prevalencia de la enfermedad, que como bien es sabido es muy baja en la población general (1%).

#### 1.2.3.4. Prevención y cribado

Desde un punto de vista de salud pública, actualmente no resulta útil realizar cribado en la población general ya que es una neoplasia poco frecuente y los tratamientos existentes hoy en día no consiguen curar la enfermedad en la mayoría de los casos. No obstante, se ha buscado un método de detección precoz o cribado oportunista con el objetivo de disminuir la mortalidad. Estos intentos han incluido la determinación del marcador tumoral CA-125, y

la realización de una Eco TV de forma periódica, entre otros. Desgraciadamente ninguna estrategia ha demostrado ser lo suficientemente efectiva como para poder aplicarse en la práctica clínica habitual [106,205–207].

Por otra parte, a pesar de que se ha establecido una definición clara de las pacientes con alto riesgo de CEO, los estudios publicados hasta la fecha no han permitido establecer recomendaciones de cribado oportunista o selectivo en este grupo de pacientes [289]. Sin embargo, dos estudios recientes han obtenido resultados positivos utilizando el algoritmo ROCA (del inglés *Risk of Ovarian Cancer Algorithm*), que se basa en mediciones seriadas del CA-125 y datos de la Eco TV. En uno de ellos se encontró una sensibilidad del 92% para el diagnóstico de CEO [290]. El otro consiguió demostrar que al utilizar el ROCA se conseguía diagnosticar una mayor proporción de pacientes en estadios precoces (solo en el 36.8% de los casos el diagnóstico fue en un estadio avanzado vs. 94.4% cuando no se utilizó el ROCA como cribado) [291].

También se han diseñado modelos de predicción de riesgo, pero su rendimiento es muy bajo para ser aplicados en la práctica asistencial [106,292].

En cuanto al grupo de mujeres de alto riesgo, y en concreto las portadoras de la mutación BRCA, actualmente se recomienda identificarlas para ofrecerles un seguimiento y tratamiento personalizado. Se han desarrollado criterios clínicos para la seleccionar a las pacientes con al menos un 20–25% de riesgo de ser portadoras de esta alteración genética. A partir de los resultados de estudios en pacientes portadoras de la mutación germinal del BRCA hoy se les pueden ofrecer cirugías reductoras de riesgo para disminuir la mortalidad asociada al CEO. Desde hace muchos años se sabe que la esterilización tubárica disminuye el riesgo global de CEO [293,294] sobre todo en aquellas portadoras de las variantes patogénicas del BRCA1/BRCA2 [295]. En este grupo de pacientes se recomienda realizar una salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) cuando hayan superado su deseo genésico y tengan al menos 35 años. Cabe destacar que tras esta cirugía se detecta una neoplasia oculta de ovario o de trompa en un 2–17% de las pacientes y un cáncer metastásico en un 1% de los casos. La SOB reductora de riesgo en las portadoras de la mutación BRCA se asocia a una reducción de la probabilidad de presentar CEO de hasta un 80% [296–298].

Tras el descubrimiento del STIC (apartado 1.2.2) múltiples estudios han investigado la posibilidad de realizar una salpinguectomía bilateral (en lugar de la SOB) para reducir el riesgo de CEO en la población general. Un metaanálisis reciente demostró que se podría conseguir una reducción del 51% (OR 0.51; 95% CI, 0.35–0.75) [299], no obstante, actualmente sigue

siendo debatido (por el teórico impacto en la función ovárica) por lo que aún no se aplica esta medida a nivel global.

#### 1.2.4. Diagnóstico definitivo y estadificación quirúrgicos

A diferencia del cáncer de endometrio, el diagnóstico de CEO es siempre de presunción hasta no tener la confirmación histológica. En algunos casos de sospecha de enfermedad avanzada, se pueden realizar biopsias percutáneas guiadas por imagen de lesiones accesibles para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, en los casos de aparente estadio inicial es imprescindible realizar una cirugía de estadificación, ya que hasta un 30 % de los casos acaban siendo supraestadificados (en inglés *upstage*) [300,301]. Para obtener el diagnóstico de certeza se puede realizar un estudio histopatológico intraoperatorio o diferido si no se dispone del primero.

La cirugía en estos casos tiene doble utilidad, similar a lo que ocurre en el carcinoma de endometrio. Tiene el objetivo de estadificar y así aportar información útil para establecer el pronóstico (ver más adelante), y también es la base del tratamiento.

Los procedimientos quirúrgicos mínimos recomendados para una correcta estadificación son [230,232,302,303]:

- 1) Cuidadosa inspección de la cavidad abdominal, superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones (en el caso de laparotomía incluye palpación)
- 2) Lavado peritoneal para evaluación citológica (preferiblemente por compartimentos anatómicos)
- 3) Omentectomía (por lo menos infracólica)
- 4) Apendicetomía (ante sospechosa o confirmación de histología de un tumor mucinoso)
- 5) Histerectomía total abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral (opcionales en pacientes seleccionadas candidatas a preservación de la fertilidad<sup>2</sup>)
- 6) Biopsias peritoneales de zonas o lesiones sospechosas, o bien biopsias aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parieto-cólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
- 7) Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
- 8) Linfadenectomía pélvica y paraaórtica hasta la vena renal izquierda (debe incluir los grupos ganglionares de: vasos ilíacos, aorta y cava)

---

<sup>2</sup> La preservación de la fertilidad se debe discutir desde el inicio del proceso diagnóstico y la decisión se debe tomar tras completar la estadificación quirúrgica completa. Se acepta preservar la fertilidad en casos estadio IA o IC1, carcinoma seroso de bajo grado o endometriode, o tumores mucinosos de tipo expansivo; los demás tipos en estadio I se deben individualizar. Se puede considerar en pacientes jóvenes con aparente estadio IB y con bajo riesgo de invasión y una biopsia endometrial normal [303]

Al igual que en el carcinoma endometrial, desde 1988 la FIGO recomienda la estadificación quirúrgica del cáncer de ovario [304]. En aquellos casos diagnosticados tras una anexectomía o quistectomía por una masa anexial (inicialmente sin sospecha de malignidad), es imprescindible realizar una segunda intervención para completar la estadificación [303].

En los casos en los que se realiza una cirugía de una masa anexial con sospecha de malignidad se exige que al menos se completen los procedimientos 1), 2) y 6). Además se ha de procurar, siempre que sea técnicamente posible, la extirpación del tumor sin rotura intraperitoneal del mismo dado que esto ha demostrado empeorar el pronóstico [305,306].

En 2014 la FIGO actualizó la estadificación e incluyó varios cambios entre los cuales destaca la evaluación de los ganglios linfáticos aórticos como un criterio individual (Tabla 16) [204]. Estos cambios se realizaron porque la evidencia disponible ha demostrado que el compromiso ganglionar del espacio retroperitoneal tiene un gran impacto en el pronóstico [307].

El papel de la linfadenectomía en el proceso diagnóstico y terapéutico del CEO—y en concreto la evaluación de los ganglios aórticos— es trascendental pero controvertido. Dado que hace parte de la discusión principal del presente trabajo, será explicada en un capítulo aparte (apartado 1.3.3.1.2).

A pesar de que clásicamente el abordaje quirúrgico ha sido laparotómico, múltiples estudios clínicos y metaanálisis han demostrado que la cirugía mínimamente invasiva es una alternativa en los casos de estadio inicial sin afectar el pronóstico ni la tasa de recurrencia [308]. Al igual que en el cáncer de endometrio (apartados 1.1.5.1 y 1.3.3.2), los beneficios de la laparoscopia en el CEO son bien conocidos [309–312]. En la actualidad se acepta que los aparentes estadios I sean manejados por un ginecólogo oncólogo con suficiente experiencia en laparoscopia [303].

**Tabla 16. Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (2014)**

<b>Estadio</b>	<b>Características</b>
<b>Estadio I</b>	Tumor limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones:
IC1	Rotura operatoria
IC2	Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica
IC3	Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
<b>Estadio II</b>	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio); o tumor primario del peritoneo
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
<b>Estadio III</b>	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o cáncer primario del peritoneo, con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente
III A	Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente <i>III A1(i)</i> Metástasis de diámetro máximo de 10 mm <i>III A2(ii)</i> Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor
III A2	Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales
III B	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) de un tamaño igual o menor a 2 cm, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales
III C	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión a la cápsula hepática y esplénica sin compromiso del parénquima)
<b>Estadio IV</b>	Tumor con metástasis a distancia excluyendo las metástasis peritoneales
IV A	Derrame pleural con citología positiva para células malignas
IV B	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal)

## 1.2.5. Tratamiento

### 1.2.5.1. Cirugía citorreductora

La cirugía sigue siendo hoy en día la piedra angular del tratamiento del CEO y tiene dos objetivos fundamentales: extirpar adecuadamente el tumor y establecer el estadio de la enfermedad. Gracias a la cirugía se consiguen reclasificar hasta un 30% de los tumores en estadios avanzados. Ningún otro método diagnóstico ha demostrado ser equivalente o superior, por lo que actualmente la exploración quirúrgica es el método de elección para estadificar la enfermedad. Así pues, la determinación de los estadios iniciales solo es posible tras la exclusión de metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología del procedimiento quirúrgico se basa en las vías naturales de diseminación y extensión del CEO. La cirugía reglada ha sido recomendada por el GOG, por la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), así como por las sociedades española (SEGO) y europea (ESGO); y debe incluir los procedimientos descritos en el apartado de estadificación (1.2.4).

En el tratamiento inicial del CEO, los únicos factores independientes que determinan la supervivencia y que son estadísticamente significativos, son el tamaño del tumor residual y la quimiosensibilidad al platino [313,314]. Se tiene evidencia del beneficio de la citorreducción primaria desde la publicación del análisis de Griffiths en 1975 [314]. Posteriormente, un análisis de tres grandes ensayos multicéntricos fase III (el AGO y los OVAR 3, 5 y 7) confirmó que el tumor residual es el factor pronóstico más importante, incluso por encima del estadio FIGO [315]. Se denomina cirugía citorreductora o *debulking* al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo reseca la mayor cantidad de tumor con intención curativa. Se definen tres tipos de cirugía: 1) primaria, antes del inicio de cualquier otro tratamiento; 2) de intervalo, tras haber realizado tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT), y 3) secundaria, que se refiere al rescate quirúrgico tras una recidiva. Adicionalmente, dada la importancia del tumor residual en el pronóstico, se han definido los criterios de citorreducción quirúrgica en base a su tamaño [316–319]:

- *Completa*: sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía.
- *Óptima*: implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1 cm.
- *Subóptima*: implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía  $\geq$  1 cm.

La QT neoadyuvante es aquella que se administra tras la confirmación histológica del CEO, sin intento curativo o citorreductor, puesto que se considera que en estos casos no es

candidato a cirugía primaria, bien sea por criterios de irresecabilidad o por cualquier contraindicación a la cirugía. Los criterios de irresecabilidad son [230]:

- Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis).
- Masas tumorales voluminosas en la raíz del mesenterio, que afectan a la arteria mesentérica superior.
- Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a una extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto).
- Conglomerados de adenopatías retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales.
- Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en el tórax.
- Pacientes inoperables por su mal estado general y/o con patología asociada severa.

La valoración de estos criterios es muy importante ya que determina el tratamiento inicial que recibirá la paciente. Al mismo tiempo, la evaluación de la resecabilidad (es decir determinar si el tumor es extirpable o resecable mediante cirugía primaria o no) es hoy en día objeto de debate. Hay algunos que defienden la utilidad de las pruebas de imagen al ser no invasivas y tener buena sensibilidad [258,320]. Otros defienden la inspección visual mediante laparoscopia como superior a las técnicas radiológicas y al ser ésta mínimamente invasiva [321–325].

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico publicado recientemente analizó la utilidad de la laparoscopia en el CEO avanzado (estadio III–IV). Los autores investigaron si la laparoscopia podría prevenir laparotomías fútiles al identificar a aquellas pacientes que no serían candidatas a cirugía primaria óptima o completa (previsión de tumor residual > 1 cm). Rutten et ál. encontraron en ese estudio una tasa significativamente menor de laparotomías fútiles en el grupo de laparoscopia vs. laparotomía (10% vs. 39%, RR 0.25, P<0.001. Así demostraron que la evaluación de la resecabilidad inicial mediante laparoscopia permite evitar laparotomías “en blanco”, con la consecuente disminución de la morbilidad para las pacientes y el rápido inicio del tratamiento sin impacto en la supervivencia [326].

#### *1.2.5.2. Quimioterapia*

La quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de platino-paclitaxel es una alternativa en las pacientes que no son subsidiarias de cirugía óptima o completa primaria, y su validez ha sido demostrada en varios estudios [327–330]. El esquema consiste en administrar 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal, posteriormente las pacientes son sometidas a cirugía de intervalo, y finalmente se completan otros 3 ciclos tras la cirugía.

El beneficio del tratamiento adyuvante de los CEO en estadio inicial se basa principalmente en 3 grandes estudios: el ICON1 [331], el ACTION [332] y los estudios del GOG [333,334]. Los resultados de estos estudios han sido evaluados en conjunto por otros autores [335] y han sido objeto de dos metaanálisis [336,337]. La principal limitación del ICON1 es que la estadificación quirúrgica no era necesaria antes del tratamiento, con lo cual una proporción no despreciable de pacientes tenía enfermedad estadio II oculto. En el caso del ACTION, el hecho de que solo un tercio de las pacientes fueran adecuadamente estadificadas pone en duda sus resultados. No obstante, en los subanálisis realizados en las pacientes sometidas a cirugía de estadificación, no se encontró ningún beneficio para aquellas que recibieron QT adyuvante.

La mayoría de los autores coinciden en que las pacientes con CEO en estadio inicial consiguen una mejor supervivencia global y libre de recidivas si reciben QT adyuvante. Sin embargo, esta QT sería sobre todo beneficiosa en las pacientes en las cuales la estadificación no ha sido completa y en casos de tumores de alto grado histológico.

La conclusión de estos estudios señala la trascendencia de la cirugía de estadificación completa en el CEO en estadio inicial. Queda claro también la importancia de la QT adyuvante en todos los casos de CEO estadio I-II (excepto los estadios IA o IB de grado 1) siempre y cuando la estadificación quirúrgica sea completa. En los casos G2 (estadios IA o IB) la QT adyuvante puede ser considerada.

El papel que desempeña la linfadenectomía en el CEO inicial será expuesto con mayor detalle en el apartado 1.3.3.1.2.

De forma paralela al cáncer de endometrio, se han intentado establecer grupos de riesgo para determinar qué pacientes se beneficiarán del tratamiento adyuvante y quiénes podrían prescindir de él. Sin embargo estos grupos no han sido claramente identificados a pesar de conocer varios factores determinantes de mal pronóstico [324].

Por lo anteriormente expuesto, los esfuerzos actuales están enfocados al tratamiento personalizado del cáncer de ovario, para mejorar su pronóstico en vista del oscuro panorama que ofrece la prevención primaria.

La neoadyuvancia, la quimioterapia y otros aspectos más complejos del CEO merecerían su propio apartado, pero dado que estos temas sobrepasan el propósito del presente trabajo no serán descritos en mayor detalle.

### 1.2.6. Seguimiento y pronóstico

Teniendo en cuenta el objeto del presente trabajo, únicamente se resumirá el seguimiento y pronóstico de los CEO en estadio inicial. Los casos de CEO avanzado están fuera de lo que abarca el presente estudio.

Las pautas de seguimiento para las neoplasias de ovario han sido habitualmente similares para todos los estadios. No existe un programa universalmente aceptado, sin embargo, existen guías orientativas que nos permiten realizar un seguimiento de manera homogénea en la práctica clínica. En los estadios iniciales la tasa de recurrencia varía entre un 15 y un 40% aunque en general el pronóstico es favorable [305,338–340].

Tras el tratamiento quirúrgico y quimioterápico (en los casos que fuese necesario), la SEGO recomienda una visita cada 4 meses los primeros 2 años, semestral hasta los 5 años y posteriormente anual [230]. No obstante, estas recomendaciones se basan en el consenso de expertos ya que no hay evidencia robusta al respecto. Algunas guías actuales recomiendan discutir con la paciente la posibilidad de no tener un calendario de visitas formal, y definirlo en función de sus necesidades [341]. Cada visita debe incluir: anamnesis completa, valoración de necesidades psicosociales y de apoyo, y exploración física (incluyendo exploración pélvica). La determinación de marcadores tumorales es de especial interés si se encontraban elevados previo al tratamiento. La SEGO también recomienda la realización de una analítica completa. Los estudios radiológicos (Eco TV, TC abdomino-pélvica o Rx de tórax) deben realizarse en función de los hallazgos clínicos, o si el CA-125 aumenta [342]. La medición del CA-125 permite detectar las recidivas de forma más precoz que por sintomatología o por técnicas de imagen (hasta 6 meses antes), sobre todo en los estadios avanzados. Sin embargo, la monitorización del CA-125 en el seguimiento del CEO no ha demostrado mejorar la supervivencia [343], y tiene poca utilidad en los estadios iniciales (puesto que la mayoría tienen marcadores negativos al inicio) [344].

Al igual que para el cáncer de endometrio, la obesidad se asocia con peores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad. Por ello sería recomendable controlar el peso de estas pacientes. Nagle et ál. encontraron que la asociación entre obesidad y mortalidad en CEO era proporcional al IM. La mortalidad era mayor para el grupo con IMC  $>35 \text{ kg/m}^2$  (HR 1.12; 95% CI, 1.01–1.25), y para los tumores de bajo grado (HR 1.12 por cada aumento de  $5 \text{ kg/m}^2$ ) [345].

### **1.3. El proceso de estadificación y la linfadenectomía**

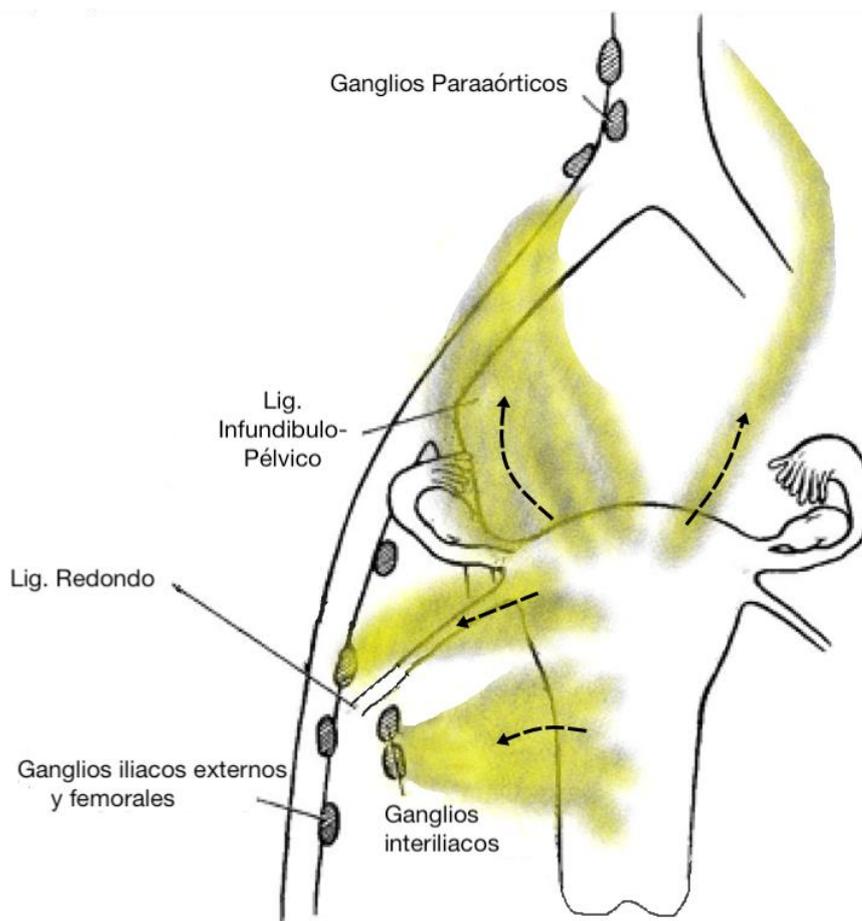
El objetivo principal tras diagnosticar un cáncer es determinar el tratamiento más efectivo y formular un pronóstico a la paciente. A parte de conocer la biología y la fisiopatología del tumor, es esencial determinar la extensión del mismo, para lo cual se utiliza la clasificación en etapas o estadios (del inglés *stage*). El propósito de esta estadificación (que se inició en 1920 para el cáncer de cérvix) es facilitar la caracterización de cada caso, y poder compartir los resultados de tratamiento globalmente de manera unificada, evitando la ambigüedad y confusión. Es para a ello que se organiza el *Annual Report* de la FIGO. En esta publicación se exponen los resultados de los cánceres ginecológicos a nivel global, y en base a estos se actualiza la clasificación en estadios. Esta clasificación, aunque es constantemente revisada en base a la evidencia científica de mayor calidad, no debe dejar de lado las particularidades de las neoplasias que son una entidad biológica dinámica y cambiante [346]. Consecuentemente, se deben tener en cuenta los subgrupos tumorales fuera de la compartimentación artificial por estadios, que hoy en día es cada vez más factible gracias a las tecnologías en biología molecular y genética.

Como ya fue mencionado, la evaluación de los ganglios linfáticos es la piedra angular del estudio de extensión de los tumores ginecológicos, en especial del cáncer de endometrio y ovario. No obstante, es preciso mencionar que la estadificación del carcinoma de cérvix sigue siendo clínica (no incluye la valoración ganglionar), mientras que la del cáncer de ovario y endometrio es puramente quirúrgica (incluye la linfadenectomía).

#### **1.3.1. Diseminación tumoral**

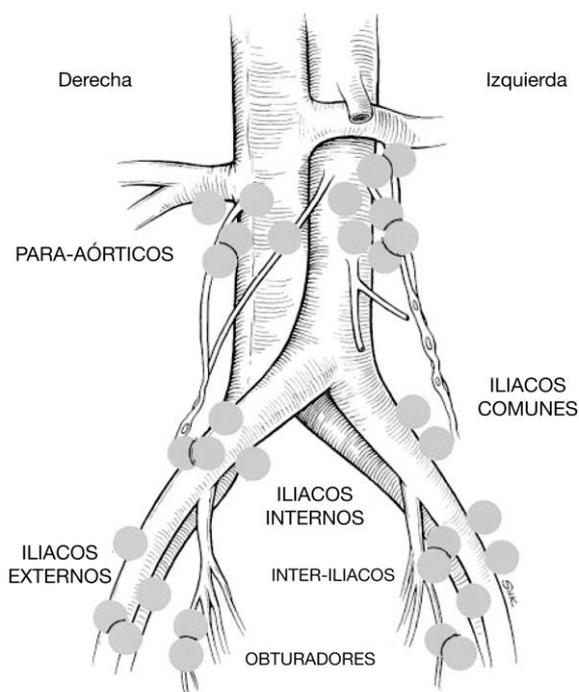
El cáncer de endometrio tiende a diseminarse por vía linfática comprometiendo esencialmente los ganglios a nivel pélvico y aórtico. El drenaje linfático del cuerpo uterino (diferente al del cérvix) es complejo y puede tener importantes variantes anatómicas (Figura 3). Se han realizado múltiples estudios utilizando colorantes o trazadores para evaluar el trayecto que sigue este drenaje. Generalmente, las células tumorales invaden primero los ganglios iliacos externos e interiliacos de forma bilateral. Estas cadenas ganglionares a su vez drenan a los ganglios aórticos inframesentéricos que posteriormente confluyen a nivel supramesentérico, justo por debajo de la vena renal.

**Figura 3. Vías de diseminación linfática en el cáncer de endometrio**



En 1996 Burke describió un posible mapa de la diseminación linfática en el carcinoma endometrial y puso en evidencia la existencia de vías alternativas a las que se conocían previamente [347]. Destacó la existencia de vías de drenaje directas que trascurrían de forma paralela a los vasos ováricos y alcanzaban los ganglios supramesentéricos (Figura 4). Este drenaje alternativo explicaría la presencia de las *skip* metástasis, es decir aquellas que afectan a los ganglios supramesentéricos sin comprometer los ganglios pélvicos o inframesentéricos. Cabe anotar que el término *skip* (salto en inglés) no es del todo preciso, pues no se trata de un verdadero salto ganglionar sino de una vía directa alterna a dichos ganglios. Inicialmente se consideraba que este tipo de metástasis eran poco frecuentes, pero en el 2008 Mariani et ál. [156], encontraron este tipo de diseminación linfática (exclusiva paraaórtica) en el 16% de las pacientes con algún tipo de afectación ganglionar (pélvica o aórtica), lo cual corresponde a un 3.2% de todas las pacientes. Por esto se ha discutido extensamente su frecuencia, que hoy por hoy es variable, pero para nada despreciable.

**Figura 4. Ganglios linfáticos más frecuentemente afectados en el cáncer de endometrio**



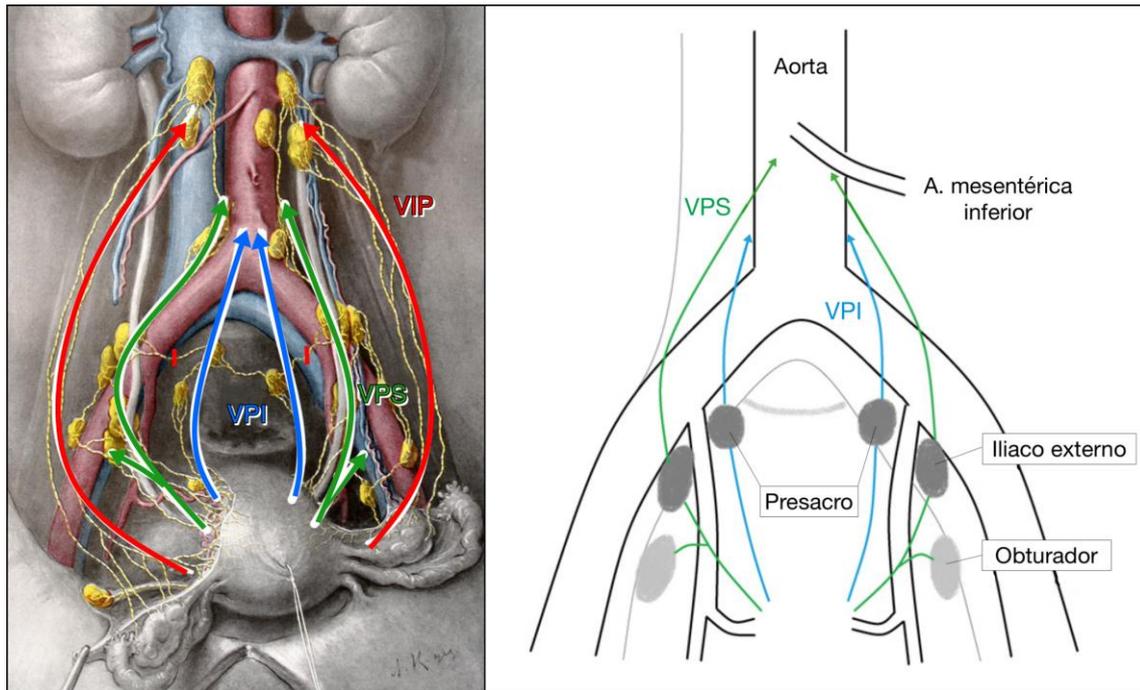
Nótese la ausencia de ganglios centinela afectados por debajo de la arteria mesentérica inferior. Modificado de [347]. Reproducido con permiso de Elsevier.

Recientemente, este complejo drenaje linfático del útero ha sido clarificado por Geppert et ál. Los autores realizaron un mapeo linfático laparoscópico tras la inyección fúndica y cervical de verde de indocianina (ICG), identificando las vías linfáticas y los ganglios centinela más comunes. Describieron dos vías linfáticas constantes: la paracervical inferior y superior (con ganglios centinela pélvicos, independientemente del lugar de inyección). También determinaron una tercera vía, la infundíbulo-pélvica, que se observaba únicamente con la inyección fúndica del trazador (Figura 5).

- 1) Vía Paracervical Superior (VPS): sigue el curso de la arteria uterina, drenando a los ganglios obturadores y/o mediales externos antes de cruzar la arteria iliaca externa. Luego sigue un curso paralelo lateral a la arteria iliaca común hacia los ganglios laterales precavos y aórticos.
- 2) Vía Paracervical Inferior (VPI): sigue su curso bordeando el limite superior del ligamento útero-sacro hacia el área presacra, medial a la arteria iliaca interna (drenando a los ganglios presacros y/o iliacos internos). Luego continua medialmente a la arteria iliaca común hacia el área paraaórtica y precava.
- 3) Vía Infundíbulo-Pélvica (VIP): cursa a lo largo de la trompa de Falopio y la parte superior del ligamento ancho a través del ligamento infundíbulo-pélvico hasta su origen.

Existe una red de pequeños vasos linfáticos que frecuentemente cruzan de un lado a otro justo por encima del promontorio, comunicando las vías inferiores (VPI), aunque el drenaje suele ser unilateral. Otras comunicaciones linfáticas entre las diferentes vías también existen, pero son más infrecuentes. El concepto y la técnica del ganglio centinela será expuesta más adelante (apartado 1.3.3.5)

**Figura 5. Vías de diseminación linfática y ganglios centinela en el cáncer de endometrio según Geppert**



VPI: vía paracervical inferior, VPS: vía paracervical superior, VIP: vía infundíbulo-pélvica. *Izquierda*: las 3 vías de drenaje linfático. *Derecha*: posición más común de los ganglios centinela en cada vía linfática. Modificado de [348]. Reproducido con permiso de Elsevier.

En cuanto al cáncer epitelial de ovario, las vías de diseminación más frecuentes son dos: una primaria transcelómica con extensión peritoneal de la enfermedad, y una secundaria por contigüidad con invasión directa de estructuras pélvicas adyacentes. La vía primaria se disemina a través de la superficie del peritoneo y de las serosas, incluyendo las subdiafragmáticas y mesentéricas. Por esta vía las células tumorales alcanzan el útero, la vejiga, el recto y la pared pélvica. La vía secundaria puede afectar estructuras vecinas, pero de manera más profunda (p. ej. la muscular y mucosa intestinal, el parénquima hepático, etc.). Las metástasis linfáticas pueden incluir los ganglios pélvicos, abdominales, retroperitoneales, paraaórticos y mediastínicos. Adicionalmente el compromiso ganglionar en el CEO puede tener dos mecanismos distintos:

- 1) Diseminación linfática regional: ocurre por las vías linfáticas del ligamento útero-ovárico, infundíbulo-pélvico (el derecho a la vena cava y el izquierdo a la vena renal izquierda), del ligamento redondo y de una vía accesoria de la iliaca externa. Drena a los ganglios de la iliaca externa, interiliacos, obturadores, hipogástricos, paraaórticos y, ocasionalmente, a los inguinales.
- 2) Compromiso ganglionar intrínseco y aislado: corresponde al estadio IIIA1, y solo está presente en un 10% de los casos de CEO. Presenta un mejor pronóstico que los demás estadios [307]. Se cree que en la mayoría de estos casos son tumores primarios serosos de bajo grado que aparecen inicialmente en los ganglios retroperitoneales mediante un mecanismo de endosalpingiosis [349–351]. En ocasiones se asocian a tumores ováricos borderline, lo cual explica su mejor pronóstico [352–357].

Por otro lado, las metástasis a distancia por vía hematogena en el CEO son muy raras y suelen comprometer al pulmón y al cerebro.

### **1.3.2. Estadificación preterapéutica**

El propósito de realizar una estadificación prequirúrgica es lograr establecer grupos de riesgo de recurrencia o peor supervivencia, en base a criterios que son valorables previo a la cirugía: infiltración miometrial, extensión al cérvix (estos últimos en el caso del cáncer endometrial), grado tumoral y la sospecha de metástasis ganglionares linfáticas. En función de esta estadificación preoperatoria se busca definir el tratamiento quirúrgico óptimo para cada paciente.

#### *1.3.2.1. Técnicas de imagen*

Las técnicas de diagnóstico por imagen permiten valorar a las pacientes de una forma no invasiva y prácticamente sin morbilidad.

Existen diferentes técnicas utilizadas para la estadificación preterapéutica del cáncer de endometrio y del CEO, cada una con sus ventajas y desventajas (Tabla 17).

**Tabla 17. Pruebas de imagen utilizadas en la estadificación prequirúrgica del cáncer endometrial y ovárico**

Técnica	Utilidad en la estadificación	Ventajas	Desventajas
<b>Eco</b>	<b>CE:</b> Invasión miometrial (IM) <b>CEO:</b> valoración del tumor	Ampliamente disponible Coste-efectiva Bien tolerada	Operador dependiente Utilidad limitada en estadificación
<b>TC</b>	Extensión tumoral Rendimiento en CEO > CE	Rápida Reproducible Disponibilidad > RM	Radiación ionizante Resolución de contraste < RM y Eco
<b>RM</b>	Estadificación Evaluación de ganglios Complementaria a CT	<b>CE:</b> Mayor precisión en estadificación local (IM) y recurrencia Buena resolución No irradiante	Menos coste-efectiva Disponibilidad < Eco y TC
<b>PET</b>	Evaluación de metástasis <b>CEO:</b> estadificación prequirúrgica	Prueba anatómico-funcional Evaluación de cuerpo entero	Mayor irradiación (TC + PET)

CE: cáncer de endometrio, CEO: cáncer epitelial de ovario, IM: invasión miometrial, Eco: Ecografía, TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética, PET: tomografía por emisión de positrones. Modificado de [358]

#### 1.3.2.1.1. *Tomografía computarizada*

La tomografía computarizada no es una buena técnica para valorar la infiltración miometrial en el cáncer de endometrio. Su utilidad principal es la detección de metástasis extrapélvicas (retroperitoneal, visceral y/o peritoneal) tanto en tumores de endometrio como de ovario.

En tumores endometriales, la evaluación del compromiso ganglionar por TC ha sido poco estudiada y los resultados no han sido buenos, la tasa de detección de metástasis linfáticas varía entre un 67–88% pero tiene baja sensibilidad (57%) y VPP (30–50%) [359].

En el CEO es importante recordar que la evaluación prequirúrgica, que está basada en la exploración física y las pruebas diagnósticas, solo determina la presunta extensión de la enfermedad y no reemplaza a la estadificación quirúrgica. Mediante el estudio preoperatorio y de extensión (Tabla 12, apartado 1.2.4) se determina la actitud terapéutica pero no se puede presumir el estadio. Esto se ha demostrado mediante el estudio de los casos que requieren reestadificación. El porcentaje de infraestadificación varía según las series entre un 10–30% [301,360], incluso un estudio alemán describió que hasta el 50% de las pacientes requirieron QT debido a la infraestadificación [361].

#### 1.3.2.1.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética pélvica ha demostrado ser la mejor técnica de imagen para la valoración prequirúrgica en el cáncer de endometrio, ya que es la que mejor determina la infiltración miometrial y tiene una alta concordancia interobservador [115]. Una revisión que evaluó 11 estudios acerca del uso de la RM para valorar la infiltración miometrial, con secuencias potenciadas en T2 y con contraste, encontró que la RM con contraste fue superior (sensibilidad 0.72 vs. 0.58,  $p = 0.01$ ) [362].

Al igual que para la TC, la principal limitación de la RM es su insuficiente detección de metástasis linfáticas. En un metaanálisis que incluyó 18 estudios, la razón de probabilidad (LR) positiva fue LR+ 26.7 y la negativa LR- fue de 0.29 para la valoración del compromiso ganglionar [363]. Aunque el uso de tecnología biomolecular como la PET-TC con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (FDG) ha mostrado resultados prometedores en el cáncer de endometrio avanzado, pero su uso en estadios iniciales es aún cuestionable.

El uso de la RM en el CEO puede ser de utilidad sobre todo en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales y en el estudio de extensión. No obstante, dada la limitación del coste y la disponibilidad, se suele preferir la TC para el estudio de extensión [258].

#### 1.3.2.1.3. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) se puede complementar tanto con TC como con RM. En pacientes con cáncer de cérvix, la tasa reportada de falsos negativos de la PET-TC en el área aórtica ha sido del 8–12% [364,365]. La sensibilidad y especificidad de la PET-TC con FDG para el diagnóstico de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer endometrial es de un 67–74% y un 93–94% respectivamente. Esta técnica ha demostrado ser superior a la RM (sensibilidad y especificidad respectiva de 59% y 93%). La PET con FDG también ha demostrado tener una especificidad más alta (100%) comparada con la TC/RM (85%) pero aún no es capaz de detectar enfermedad ganglionar <6 mm de tamaño (en el eje más corto) [258].

El uso de esta técnica en CEO ha demostrado ser útil principalmente en estadios avanzados y en la detección de recurrencias. Un metaanálisis encontró que la sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares (73.2% y 96.7% respectivamente) eran superiores a las de la TC (42.6% y 95% respectivamente) y a las de la RM (54.7% y 88.3% respectivamente) [366]. Sin embargo, su utilidad en estadios iniciales aún no ha sido demostrada.

#### 1.3.2.1.4. *Ecografía*

La ecografía es una prueba de imagen poco invasiva y en centros con experiencia puede ser de gran utilidad en el estudio de las neoplasias tanto de endometrio como de ovario. Hay estudios que demuestran que en manos expertas tiene tan buen rendimiento como la RM, sobre todo para valorar la infiltración miometrial y cervical [367,368]. Algunos grupos han descrito mejores resultados con la histerosonografía (HSG). En un estudio la sensibilidad de la HSG para valorar la invasión miometrial fue del 94%, comparado con el 86% para la ecografía convencional [369]. Otros grupos han utilizado la ecografía 3D conjuntamente con el Doppler color de la vascularización endometrial con buenos resultados. En uno de los estudios la sensibilidad para la invasión miometrial fue del 92% con un VPN del 96.6% y un VPP del 67.7% [370]. La ventaja de la ecografía es su bajo coste y su amplia disponibilidad, pero su gran limitación es que impide cualquier valoración del estado ganglionar, además de su limitada precisión en la detección de enfermedad extrapélvica. Para la invasión miometrial la exactitud de la Eco TV puede ser excelente, pero en contra tiene la inconveniencia de ser dependiente de la experiencia del explorador.

En el CEO ya fue mencionado su papel central en el diagnóstico inicial (apartado 1.2.3.2) sin embargo, su utilidad en la estadificación es muy limitada.

En resumen, la utilidad de las diferentes pruebas de imagen en la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio es la evaluación de la infiltración miometrial y del posible compromiso ganglionar (los principales factores de riesgo). Para ello son especialmente útiles la RM y la Eco TV. En cuanto al CEO, la prueba fundamental para el estudio de extensión es la TC, aunque no tiene buenos resultados para la evaluación de las metástasis ganglionares.

#### 1.3.2.2. *Histopatología intraoperatoria*

En el proceso de estadificación la evaluación histopatológica es posible en el mismo acto operatorio en aquellos centros que dispongan de este servicio. Las ventajas de esta modalidad son: que tiene mayor precisión diagnóstica que las pruebas de imagen, y que permite ajustar la extensión de la cirugía. Por otra parte, presenta algunas desventajas. La primera es que no permite discutir con la paciente los beneficios y los riesgos antes de la intervención. La segunda es que la duración de la intervención será impredecible con sus inconvenientes añadidos (complicaciones de la anestesia prolongada, aumento del riesgo de infección, cambios en la programación del quirófano, entre otros). Otra desventaja que presenta la evaluación intraoperatoria es alta la tasa de falsos negativos. Para la invasión miometrial, la

sensibilidad es del 74%, lo cual es bajo para una prueba que busca descartar la presencia de metástasis y que determinará el tratamiento de cada paciente. A su vez la especificidad para la invasión miometrial es del 95%, un poco mejor que la anterior y útil gracias a la baja tasa de falsos positivos. Asimismo, para evaluar el grado tumoral la sensibilidad puede llegar a ser incluso peor, del 40% [371]. No obstante, dependiendo de la prevalencia de metástasis ganglionares en los diferentes grupos de riesgo el rendimiento de esta técnica puede ser mejor o peor.

Así pues, los múltiples inconvenientes y limitaciones que presenta, y en determinados casos su escasa fiabilidad y alto coste, hacen que esta técnica no sea la idónea para ser utilizada en el proceso de estadificación tanto del cáncer endometrial como del CEO.

### *1.3.2.3. Modelos de predicción de riesgo*

Se han diseñado modelos de predicción para estimar la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio y ovario en base a los factores de riesgo conocidos.

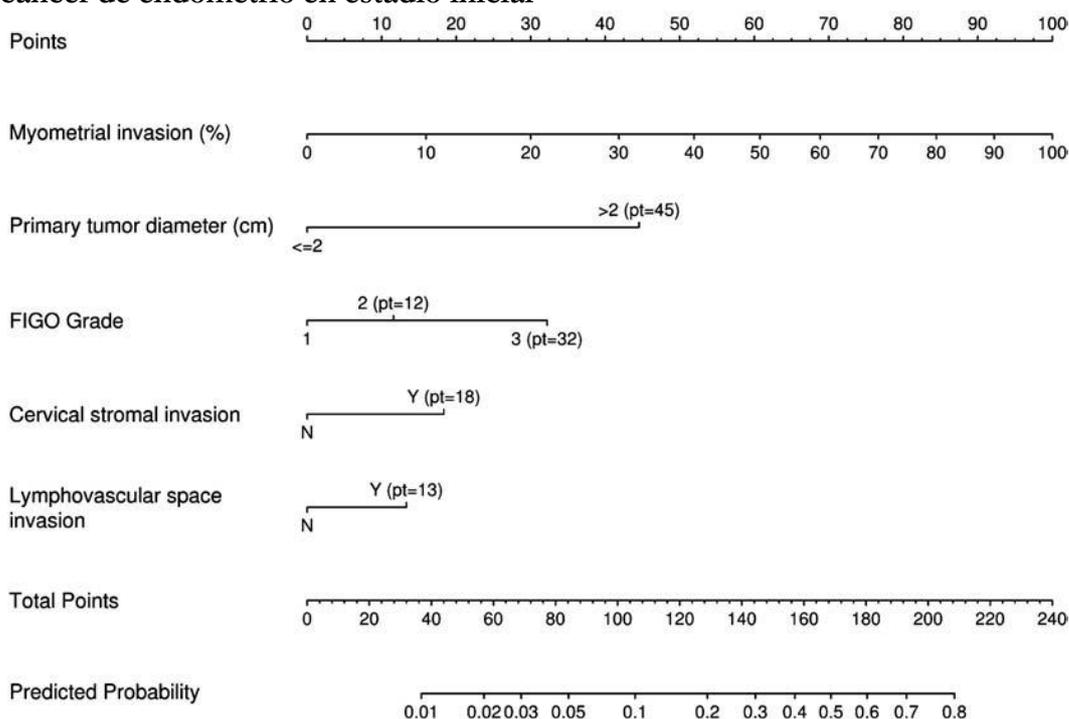
Actualmente está bastante claro cuáles son los dos extremos de riesgo en el espectro de pacientes con cáncer de endometrio y ovario. Es decir, se sabe cuáles son las que tienen el mejor pronóstico –por lo tanto, no candidatas a una linfadenectomía–, y cuáles son las de peor pronóstico (mayor riesgo de recidiva o menor supervivencia) en las que la estadificación quirúrgica es necesaria. El debate está entonces en las pacientes de riesgo intermedio, y es en este grupo en el que conviene identificar correctamente a las mujeres que se van a beneficiar de un tratamiento más agresivo (sea una linfadenectomía o RT adyuvante). Todo ello se busca con el objetivo de mejorar la supervivencia y evitar el infratratamiento o el sobretratamiento.

Se han desarrollado diversos modelos matemáticos de predicción, y nomogramas–la representación gráfica de dichos modelos– con el objetivo de facilitar la decisión terapéutica. Unos buscan predecir la supervivencia y otros el riesgo de metástasis linfáticas o de recidiva [372–377]. Algunos de ellos han llegado a ser validados externamente [372,375,377,378] con resultados variables. El primero, publicado en 2010, se diseñó para predecir la supervivencia en cáncer de endometrio e incluyó 5 criterios: edad, existencia de metástasis ganglionares, estadio FIGO, grado y tipo histológico. Los resultados de este nomograma mostraron un índice de concordancia correcto ( $0.746 \pm 0.011$ ) y una buena calibración frente a los datos reales de supervivencia a 3 años [372]. El siguiente modelo validado fue desarrollado en pacientes de los estudios PORTEC 1 y 2 con cáncer de endometrio en estadio inicial. Se diseñó como una herramienta para informar a las pacientes de los riesgos de la RT adyuvante al incluir un porcentaje de supervivencia y de riesgo de recidiva. Los resultados de este

modelo fueron modestos, con índices de predicción entre 0.59 y 0.78 [375]. Por otro lado, también resultan interesantes los modelos de predicción de afectación ganglionar, que podrían ser útiles a la hora de decidir la intervención que necesita cada paciente. Un nomograma diseñado por Bendifallah et ál. incluyó 5 características: edad, raza, tipo histológico, grado histológico, e infiltración miometrial o del estroma cervical. Demostró tener buena calibración, pero el poder discriminatorio para predecir las metástasis ganglionares fue moderado (área bajo la curva ROC 0.79, 95% CI 0.78–0.80) [379]. Otro modelo diseñado con el mismo fin por AlHili et ál. incluyó únicamente variables histopatológicas (Figura 6) y también tuvo buenos resultados (índice de concordancia 0.88). Desafortunadamente estos dos últimos modelos no diferenciaron entre afectación pélvica y aórtica, una importante limitación de estas herramientas.

Un modelo más reciente diseñado para valorar pacientes con diagnóstico de carcinoma endometrial después de una histerectomía simple (es decir infraestadificadas), evaluó más variables en comparación con los modelos previos. Anton et ál. incluyeron en su análisis características clínicas (edad, IMC), analíticas (CA-125), radiológicas (afectación ganglionar por RM o TC), e histopatológicas (tamaño tumoral, grado histológico, ILV, invasión miometrial, afectación ganglionar pélvica). Determinaron que utilizando 4 criterios (invasión miometrial, ILV, CA-125, y afectación ganglionar pélvica por RM/TC) se podría identificar a aquellas pacientes que se beneficiarían de una linfadenectomía paraaórtica [380]. Utilizando una simple matriz, se puede estimar la probabilidad de afectación ganglionar. Por ejemplo, la presencia de los 4 parámetros implicaba un riesgo del 82.3%; la presencia de ganglios pélvicos sospechosos por RM/TC, ILV+ e invasión miometrial  $\geq 50\%$  un riesgo del 53.6%; y la ausencia de todos los factores una probabilidad de 2.7%. La limitación de este estudio es que incluyó pacientes con diferentes estadios de enfermedad y la falta de validación externa.

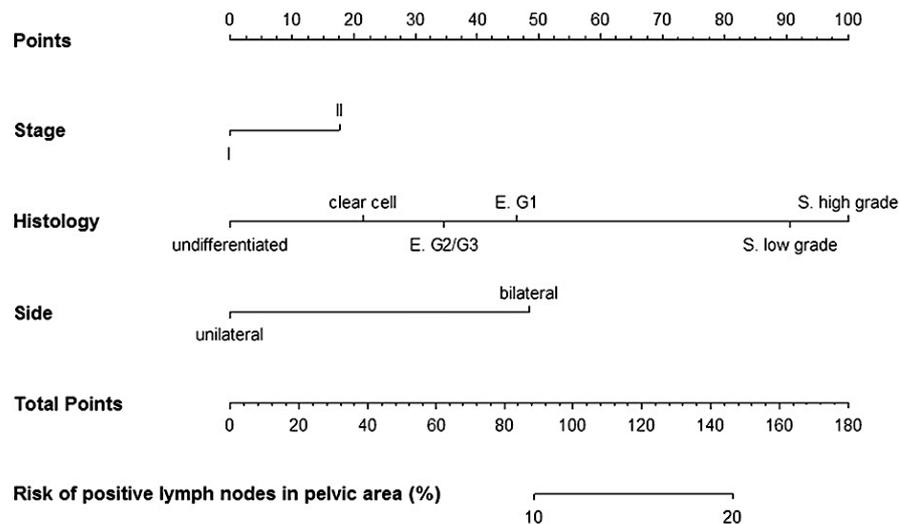
**Figura 6. Nomograma de AlHilli et ál. para predecir el compromiso ganglionar en cáncer de endometrio en estadio inicial**



Para utilizar el nomograma se traza una línea recta vertical desde cada característica para obtener una puntuación de cada una. Luego se deben sumar los puntos y se traza nuevamente una línea recta vertical en el número correspondiente para obtener la probabilidad estimada. Referencia: [374]. Reproducido con permiso de Elsevier.

En pacientes con CEO también se han diseñado modelos de predicción de compromiso ganglionar. Sobre todo, para aquellos estadios iniciales que pueden ocultar metástasis ganglionares en hasta un 20%. Estos modelos pueden ser interesantes dado que tras los resultados de varios estudios (ICON1, ACTION) no parece que la linfadenectomía paraaórtica mejore la supervivencia en pacientes que reciben QT adyuvante. Por ello es preciso identificar a las pacientes que pueden evitar ser sometidas a este tratamiento citotóxico, y también detectar aquellas mujeres en las que podemos evitar la morbilidad asociada a una linfadenectomía paraaórtica innecesaria. El índice de concordancia del nomograma elaborado por Bogani et ál. (Figura 7) fue de 0.71, además el rango de predicción fue de 0–50% [381]. Otro modelo estudiado en pacientes con CEO inicial fue el de Park et ál., en el cual desarrollaron una ecuación que incluía 5 factores de riesgo. El índice pronóstico calculado permitía identificar a las pacientes con peor pronóstico en términos de supervivencia global y libre de enfermedad [382].

**Figura 7. Nomograma de Bogani et ál. para predecir las metástasis ganglionares pélvicas en CEO aparentemente inicial**



E=endometrious; G=grade; S=serous. C-index=0.60

Ver instrucciones para utilización en nomograma anterior. Referencia: [381]. Reproducido con permiso de Elsevier.

En resumen, los modelos de predicción y nomogramas tienen una interesante utilidad a la hora de informar a las mujeres y en la toma de decisiones. Pueden tener gran potencial para el manejo individualizado del cáncer de endometrio de riesgo intermedio y el CEO inicial. No obstante, su aplicabilidad en la práctica diaria aún no es una realidad ya que no se ha realizado la validación externa de estas herramientas.

### 1.3.3. Estadificación quirúrgica

La primera clasificación del cáncer de endometrio introducida en 1970 era clínica, similar a la del cérvix que está todavía vigente. El 1988 la FIGO reemplazó esa clasificación por una quirúrgica [121], que posteriormente se ha actualizado en 2009 [122,383].

Tradicionalmente se han utilizado el sistema TNM y la clasificación de la FIGO, que son análogas.

Un sistema de estadificación debe tener 3 características principales: ser válido, fiable y, sobre todo, práctico. Además, en lo que respecta a las mediciones, debe ser objetivo y libre de ambigüedades. En esencia, el proceso de estadificación debe ser apto para su uso diario en la gran mayoría de centros sin requerir de grandes infraestructuras o complejas mediciones. Como ya se mencionó, tanto en el cáncer de endometrio como en el de ovario, actualmente, la FIGO requiere una estadificación quirúrgica, en la cual la valoración de los ganglios linfáticos tiene especial protagonismo dado su valor pronóstico y su relevancia a la hora de elegir el tratamiento adyuvante.

Aunque los avances técnicos en radiología han mejorado la evaluación ganglionar preterapéutica, lo cierto es que siguen siendo insuficientes para detectar metástasis microscópicas. Por esto el estudio anatomopatológico tras una cirugía reglada sigue siendo el método más fiable hasta la fecha y el *gold standard*. La exéresis de toda célula tumoral tiene un potencial efecto terapéutico, en especial la resección de aquellas micrometástasis que de otra manera pasarían desapercibidas, aunque esto sigue siendo un tema de amplio debate. Por el contrario, el beneficio de la reducción tumoral de cara al tratamiento adyuvante y la exéresis de ganglios con franca invasión, es incontestable dado el beneficio de la citorreducción tumoral.

En general, la linfadenectomía (pélvica o aórtica) es una cirugía de evaluación con claro valor pronóstico, y su potencial valor terapéutico sigue siendo polémico y será discutido en este capítulo.

#### 1.3.3.1. *Linfadenectomía: ¿pélvica y/o paraaórtica?*

Pese a que muchos estudios hablan de metástasis ganglionares tanto en cáncer de endometrio como CEO, sorprende leer que en muchos de ellos no especifican a qué grupo ganglionar se refieren.

En la actualidad está bastante claro el beneficio de realizar una linfadenectomía pélvica en la gran mayoría de las neoplasias ginecológicas en pacientes bien seleccionadas. Es especialmente útil en las neoplasias de endometrio y ovario, dada la diseminación linfática conocida de estos tumores (apartado 1.3.1). No obstante, se han definido grupos de riesgo que identifican a las pacientes en las que se recomienda realizarla y otros en los que no es imprescindible (apartados 1.1.5.2 y 1.2.4).

En 2008 Querleu publicó un trabajo en el que buscó homogeneizar tres aspectos de la linfadenectomía que hasta entonces eran confusos en la literatura. En primer lugar, describió la correcta nomenclatura a utilizar para referirse a las estructuras anatómicas y al tipo de procedimiento:

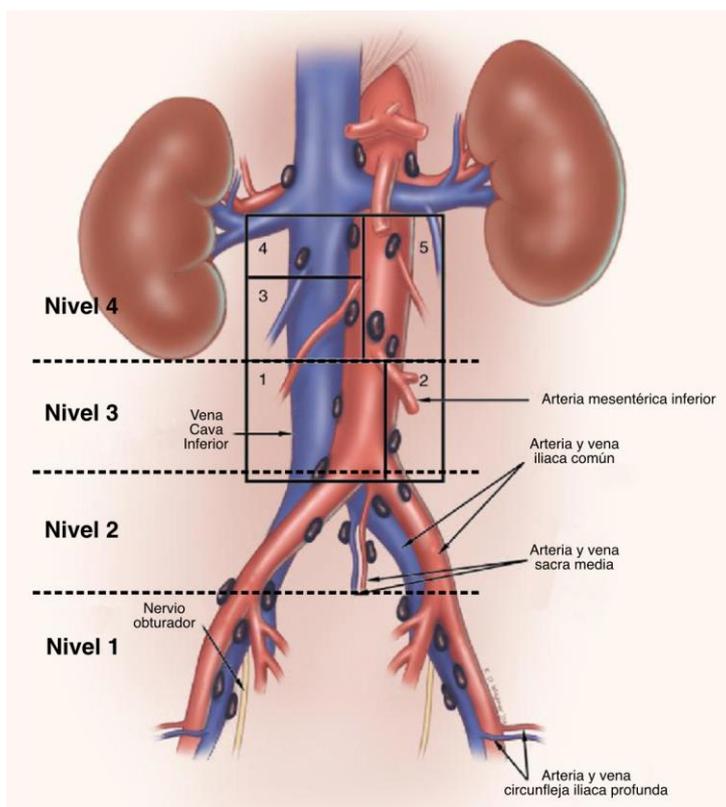
- 1) Muestreo (diagnóstico): incluye exéresis del ganglio centinela, ganglios sospechosos o muestreo aleatorio.
- 2) Linfadenectomía sistemática: resección de todo el tejido linfático dentro de los límites anatómicos.
- 3) Citorreducción o *debulking* (diagnóstico y terapéutico): exéresis de todos los ganglios > 2 cm.

En segundo lugar, estableció unos claros límites anatómicos y creó una clasificación de acuerdo a los grupos ganglionares. Por último, puntualizó la técnica quirúrgica y los pasos a seguir (Tabla 18, Figura 8) [384].

**Tabla 18. Clasificación de la linfadenectomía según Querleu**

Nivel	Cadenas ganglionares incluidas	Límites anatómicos
1	Ganglios iliacos externos e internos	Entre 1 y 2: bifurcación de la arteria iliaca común
2	Ganglios iliacos comunes (incluye presacos)	Entre 2 y 3: bifurcación de aorta
3	Ganglios aórticos inframesentéricos	Entre 3 y 4: arteria mesentérica inferior
4	Ganglios aórticos supramesentéricos (o infrarrenales)	

**Figura 8. Límites anatómicos y niveles de la linfadenectomía**



Las líneas interrumpidas marcan los límites de los niveles descritos por Querleu (ver tabla 18). Los números identifican los diferentes grupos ganglionares paraaórticos: 1) inter-aortocavos inframesentéricos, 2) lateroaórticos inframesentéricos, 3 y 4) precavos y laterocavos, 5) lateroaórticos supramesentéricos. Modificado de [385]. Reproducido con permiso de Elsevier.

Independientemente de la técnica elegida (ver más adelante), se han establecido cuales son los puntos clave del procedimiento para una adecuada estadificación. A continuación se

resumen los pasos a seguir en una linfadenectomía pélvica y paraaórtica mediante cirugía mínimamente invasiva (Recuadro 1 y Recuadro 2).

En cuanto a la lateralidad de la exéresis, se han de tener en cuenta dos consideraciones. En el cáncer de endometrio, a pesar de que la mayoría de ganglios metastásicos se encuentran a nivel lateroaórtico izquierdo, hasta un 44% pueden afectar las cadenas ganglionares derechas [386]. En el CEO, la distribución de las metástasis ganglionares es difusa, y se han descrito afectaciones bilaterales, e incluso contralaterales, en pacientes con cáncer de ovario unilateral estadio I–II clínico [387–389]. Por lo tanto, la disección debe ser bilateral, independientemente del grado del tumor y del tipo histológico.

#### **Recuadro 1. Pasos de la linfadenectomía pélvica laparoscópica**

- Posicionamiento de trocares y acceso a cavidad peritoneal
- Incisión del peritoneo posterior
- Disección (bilateral) del musculo psoas iliaco y del nervio genito-femoral, identificación de los uréteres
- Disección lateral de los vasos iliacos externos (bilateral)
- Disección medial de los vasos iliacos externos (bilateral)
- Disección (bilateral) de la fosa paravesical
- Disección posterior de la arteria umbilical (bilateral)
- Disección caudal del paquete linfático (bilateral)
- Disección del nervio obturador o *stripping* (bilateral)
- Disección craneal del paquete linfático (bilateral)

#### **Recuadro 2. Pasos de la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica transperitoneal (T) o extraperitoneal (E)**

- Posicionamiento de trocares y acceso a cavidad peritoneal (T) o retroperitoneal (E)
- Incisión del peritoneo posterior (T) o creación del espacio retroperitoneal (E)
- Creación del espacio para la linfadenectomía e identificación de referencias anatómicas
- Disección lateral izquierda de los ganglios linfáticos iliacos comunes
- Disección lateral derecha de los ganglios linfáticos iliacos comunes
- Disección de los ganglios linfáticos presacros
- Disección de los ganglios linfáticos lateroaórticos
- Disección de los ganglios linfáticos laterocavos
- Disección de los ganglios linfáticos aortocavos
- Extracción del espécimen y marsupialización del retroperitoneo (E)

El potencial beneficio de la linfadenectomía en el manejo de las pacientes con carcinoma de endometrio u ovario puede ser triple:

- 1) Beneficio pronóstico: permite definir la supervivencia de cada paciente y su riesgo de recidiva.
- 2) Adaptación del tratamiento adyuvante: permite determinar la indicación y ajustar el tratamiento quimio-radioterápico complementario.
- 3) Beneficio terapéutico: podría mejorar la supervivencia global y/o supervivencia libre de enfermedad.

En los siguientes apartados se expondrá la evidencia actual que respalda estos tres puntos de acuerdo al tipo de procedimiento (pélvico y/o aórtico) en el carcinoma de endometrio y en el CEO.

#### *1.3.3.1.1. Linfadenectomía en el cáncer de endometrio*

Debemos recordar que la diseminación linfática es la forma más frecuente de enfermedad extrauterina en el carcinoma endometrial, y que el compromiso ganglionar—en especial el aórtico— es el factor de peor pronóstico [194,390]. Esto ha sido confirmado tras la modificación de la clasificación de la FIGO de 2009 donde se modificó el estadio IIIC en función de la afectación ganglionar [122]. Estos cambios se hicieron en base a varios estudios que demostraron que el compromiso de los ganglios aórticos confería a las pacientes un peor pronóstico que aquellas con metástasis solo pélvicas [123,124,383]. Además, es preciso anotar que incluso en casos de estadio temprano, se pueden encontrar metástasis ganglionares hasta en un 5–18% de las pacientes [121,386,391–393].

En el cáncer de endometrio el beneficio de la linfadenectomía en el pronóstico y el tratamiento adyuvante está prácticamente libre de discusión. El beneficio pronóstico ha sido analizado en múltiples estudios retrospectivos [194,394–399] y ensayos clínicos prospectivos [400], además ha sido evaluado en modelos de predicción (apartado 1.3.2.3). La ventaja que aporta a la hora de elegir el tratamiento adyuvante también ha sido ampliamente demostrada, inicialmente en pacientes con cáncer de cérvix [401–403], y posteriormente en cáncer de endometrio [404]. Por un lado, la evaluación de la afectación de los diferentes grupos ganglionares (pélvicos y aórticos) permite ajustar el área de aplicación de la RT externa y así disminuir la morbilidad asociada a esta. Por otro lado, la comprobación de la presencia de metástasis ganglionares aórticas permite decidir la necesidad de tratamiento adyuvante con QT y/o RT. Existe evidencia de ensayos clínicos fase III que demuestra la mejoría de la supervivencia gracias al tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio y afectación paraaórtica [405].

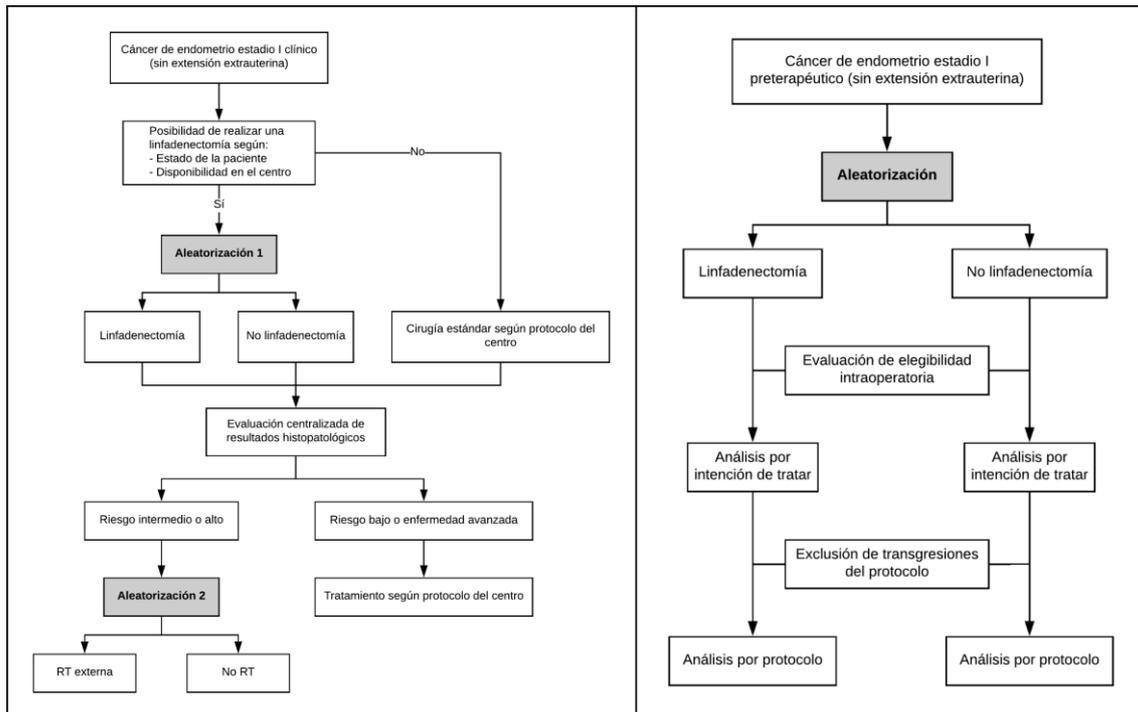
Por el contrario, el beneficio terapéutico de la linfadenectomía es el aspecto más controvertido. Algunos autores defienden que la linfadenectomía se asocia a mejores tasas

de supervivencia, basados en estudios retrospectivos. Ciertamente, varios estudios han demostrado ese potencial beneficio de la linfadenectomía pélvica [397,398,406,407] así como de la paraaórtica [177,194,408–411]. En contraste, otros estudios han rebatido ese beneficio en la supervivencia, también basados en estudios retrospectivos evaluando tanto la linfadenectomía pélvica [412–414] como aórtica [406,415].

La evidencia más robusta que respalda la realización de la linfadenectomía pélvica en esta neoplasia se basa fundamentalmente en dos estudios europeos que han tenido un gran impacto en la práctica clínica. Ambos fueron ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos diseñados con el mismo objetivo: evaluar el beneficio de la linfadenectomía pélvica en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con cáncer de endometrio. Los resultados de ambos estudios fueron similares. Sus investigadores concluyeron que la linfadenectomía pélvica no aportaba ningún beneficio a las pacientes con cáncer de endometrio en estadio inicial. Sin embargo, tanto el diseño de los estudios como la interpretación de los resultados ha sido ampliamente criticada [416,417]. En la Figura 9 y la Tabla 19 se resumen las características principales y se comparan ambos estudios.

El primero en ser publicado fue el estudio italiano de Benedetti-Panici [400] que incluyó 514 pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio I. En esa serie todas las pacientes asignadas al grupo de intervención recibieron una linfadenectomía pélvica, y la decisión de extender la cirugía al área aórtica fue a discreción de los cirujanos, independientemente del grupo al que perteneciera la paciente. La valoración de los ganglios aórticos se llevó a cabo en el 26% de las mujeres del grupo de linfadenectomía. En un 10% de esas pacientes los ganglios fueron positivos para metástasis, con una tasa de afectación aórtica aislada del 2.9%. En comparación, un 2% de las pacientes del grupo control (no linfadenectomía) también fueron sometidas al procedimiento en el área aórtica. Entre las pacientes del grupo control a las que se le realizó una linfadenectomía pélvica (22%) el 14% presentaron metástasis ganglionares. En cuanto al tratamiento adyuvante, en este estudio no existió un protocolo específico para ello. Al 16.7% de las pacientes del grupo de intervención (linfadenectomía) se les realizó RT externa mientras que un 25.2% de las mujeres del grupo control recibió dicho tratamiento. En este subgrupo de pacientes sometidas a RT, en los grupos de linfadenectomía y no linfadenectomía, se realizó RT extendida a los campos aórticos en un 17% vs. 6.7% de ellas, respectivamente. Finalmente, el análisis de supervivencia de este estudio demostró que la determinación de las metástasis ganglionares en estas pacientes tenía un claro valor pronóstico, con un HR para mortalidad de 2.38 (95% CI, 1.06–5.39) para aquellas mujeres con ganglios positivos comparado con las que no los tenían.

**Figura 9. Diseño de los estudios analizando el beneficio de la linfadenectomía en cáncer de endometrio**



*Izquierda:* estudio ASTEC [418]. *Derecha:* estudio de Benedetti-Panici [400].

El segundo fue el estudio MRC ASTEC, cuya metodología fue diferente al primero, aunque su objetivo principal era el mismo. Este estudio es tal vez el más polémico de los dos, ya que presenta múltiples sesgos que hacen la comparación de los grupos difícil y la interpretación de sus resultados complicada. La distribución de los casos de alto riesgo no fue equitativa entre los grupos, a pesar de la aleatorización. En el grupo de intervención (linfadenectomía) hubo más casos de peor pronóstico ya que el 41% de las mujeres presentaban una invasión miometrial > 50%, frente a un 31% del grupo control. Además, hubo un 3% más de tumores G3 y más casos con invasión del espacio linfovascular. Entre las pacientes asignadas al grupo control (no linfadenectomía) un 5% sí fue sometido a la intervención (de los cuales un 30% presentaron ganglios positivos). También, un 8% de las pacientes asignadas al grupo de linfadenectomía no recibió la intervención, y en por lo menos el 30% de los casos que sí la recibieron se obtuvieron menos de 9 ganglios, lo cual es insuficiente según los estándares del GOG. Ciertamente la heterogeneidad del tratamiento también es considerable, teniendo en cuenta que en el grupo de intervención el número de ganglios obtenidos tuvo un rango de 1–59 (media de 12), y que en un 12% de los casos se obtuvieron menos de 5 ganglios, y en el 35% menos de 10. Otro factor limitante de este estudio fue la ausencia de información en cuanto a múltiples variables de confusión como la invasión miometrial (no informada en el 13% de las pacientes del grupo de linfadenectomía y en el 6% del grupo control), y la invasión

linfovascular (no informada en el 25% y el 22% de ambos grupos respectivamente). Por otro lado, la mayor tasa de complicaciones encontrada en el grupo de intervención tampoco puede ser tenida en cuenta, ya que no se ajustó el análisis de acuerdo al tratamiento adyuvante. Al haber realizado una segunda aleatorización y no haber seleccionado correctamente a las pacientes en base a criterios objetivos, está claro que hubo un entrecruzamiento de pacientes asignadas a recibir RT adyuvante o no. Además, cabe anotar que no se especificó el tipo de RT adyuvante en el 8% y en el 13.5% de cada subgrupo. Esta segunda aleatorización entre pacientes de riesgo intermedio o alto a recibir o no RT adyuvante fue más preocupante, ya que algunas pacientes que se beneficiarían de la RT (es decir aquellas con metástasis ganglionares) podían ser excluidas en dicha aleatorización. Esto último incluso puede plantear ciertas cuestiones éticas respecto al estudio.

Esta claro que llevar a cabo estudios multicéntricos de ese tamaño y complejidad no es tarea fácil, y por ello se debe felicitar a sus autores. No obstante, a pesar de ser los únicos dos ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el beneficio de la linfadenectomía en el cáncer endometrial inicial, es evidente que sus resultados se deben tener en consideración de manera muy crítica. En resumidas cuentas, el valor terapéutico y el beneficio de la linfadenectomía—tanto pélvica como aórtica—en la supervivencia, parece no ser muy relevante en pacientes con criterios de bajo riesgo, pero su utilidad en ciertos subgrupos aún queda por esclarecer.

Tras la controversia generada por estos estudios fue publicado el estudio SEPAL: *Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer* [177]. Este estudio retrospectivo incluyó 671 mujeres intervenidas en un mismo centro de Japón durante 18 años. Los autores compararon los resultados de dos grupos: pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica (n=346) o a linfadenectomía solo pélvica (n=325). Para el análisis fueron estratificadas por riesgo y por tratamiento adyuvante recibido. Se observó una mejor supervivencia a los 8 años de seguimiento (tanto global como libre de enfermedad) en las pacientes de intermedio y alto riesgo sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica (SG: 79.8% vs 66% y SLE: 79% vs 59.7%). En cambio, no hubo diferencias entre las pacientes de bajo riesgo. Una limitación importante de este estudio fue que el tratamiento adyuvante no se administró uniformemente entre los dos grupos. Entre las pacientes del grupo de solo linfadenectomía pélvica el 39% recibieron RT y el 45% QT vs. el 1% de RT y el 77% de QT en el otro grupo ( $p < 0.0001$ ). A pesar de ser un estudio retrospectivo, la homogeneidad de los grupos en el análisis hace que sus resultados sean tal vez más relevantes que aquellos de los estudios ASTEC y de Benedetti-Panici.

**Tabla 19. Características de los estudios sobre la linfadenectomía en cáncer de endometrio inicial**

Muestra	Benedetti-Panici		ASTEAC	
	n = 514		n = 1408	
	Intervención	Control	Intervención	Control
	264	250	704 <sup>a</sup>	704 <sup>a</sup>
<b>Criterios de elegibilidad</b>	HAT + SOB + LND sistemática pélvica y/o aórtica	HAT + SOB + exéresis de adenopatías pélvicas y/o aórticas si >1cm	HAT + SOB + LND sistemática pélvica + palpación de ganglios aórticos	HAT + SOB + exéresis de adenopatías sospechosas pélvicas y/o aórticas
<b>LND realizada n (%)</b>	226 (86) <sup>b</sup> PA 69 (26)	56 (22) PA 5 (2)	630 (92) <sup>c</sup>	35 (5) <sup>c</sup>
<b>Seguimiento (mediana)</b>	49 meses		37 meses	
<b>Mediana de ganglios pélvicos (rango)</b>	26 (IQR 21–35)	0 (0–0)	–	–
<b>Mediana de ganglios totales (rango o IQR)</b>	30 (IQR 22–42)	0 (0–0)	12 (1–59)	2 (1–27)
<b>Protocolo de RT adyuvante</b>	No		Sí	
<b>Incluyó pacientes de bajo riesgo</b>	No		Sí	
<b>Entrecruzamiento de pacientes</b>	No		Sí	
<b>Limitaciones principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de evaluación de ganglios aórticos protocolizada</li> <li>- Ausencia de protocolo estándar de RT adyuvante</li> <li>- Transgresiones del protocolo</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo en el grupo estudio (LND)</li> <li>- Estadios avanzados previamente inadvertidos</li> <li>- Estadio ganglionar desconocido en 50% de casos previo a aleatorización de RT</li> </ul>	

HAT: histerectomía abdominal total, SOB: salpingo-ooforectomía bilateral, LND: linfadenectomía, PA: paraaórtica, IQR: rango intercuartílico, RT: radioterapia.

(a) pacientes analizadas por intención de tratar, aunque solo se confirmó el diagnóstico de carcinoma endometrial en 683 (intervención) y 686 (control), (b) 38 pacientes excluidas del análisis por haber obtenido <20 ganglios tras la intervención, (c) no se especificó el tipo de LND realizado en cada grupo.

En otro estudio del mismo grupo japonés, Todo et ál. mostraron que la linfadenectomía aórtica en pacientes con cáncer de endometrio, por si sola, puede mejorar la supervivencia hasta en un 10% [410]. En base a estos hallazgos, los investigadores han puesto en marcha un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico fase III, el SEPAL-P3, con el objetivo de responder a la pregunta que sigue sin respuesta: ¿tiene efecto terapéutico la linfadenectomía

paraaórtica en el cáncer de endometrio? Se aleatorizarán 380 pacientes a cada grupo y se espera completar el estudio en el año 2027, tras 5 años de seguimiento mínimo [419].

En otro intento de esclarecer este asunto, unos investigadores chinos llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura en 2016 [420]. Sin embargo, dicho estudio adolece de las mismas falencias que los otros: la heterogeneidad de los estudios es muy grande y no es posible determinar cuál es el impacto de cada tipo de linfadenectomía (pélvica o aórtica). Sin embargo, sus resultados son relevantes dado el tamaño de la muestra ( $n=51\ 155$ ), y estos respaldan el hecho de que la linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática en todas las pacientes con cáncer de endometrio (sin tener en cuenta su riesgo) no mejora la supervivencia global. En cambio, sí encontraron una aparente mejoría estadísticamente significativa en la SLE en el grupo de la linfadenectomía. También, al estratificar las pacientes observaron que aquellas de riesgo intermedio o alto sometidas a linfadenectomía sistemática presentaban una mejor supervivencia, sobre todo si se extraían más de 11 ganglios. Desafortunadamente, al no tratarse de un metaanálisis, no se conocen el valor estadístico de estos hallazgos.

Por otra parte, no debemos olvidar el concepto de las metástasis aórticas aisladas (con ganglios pélvicos negativos). Desde las primeras publicaciones sobre la incidencia de diseminación linfática en el cáncer de endometrio se pensaba que ésta era baja, en torno al 2%. Pero estudios posteriores mostraron que podía llegar a ser muy superior, hasta el 8% [156,421,422]. Adicionalmente, el pronóstico de las pacientes con estas metástasis aisladas es mucho peor. Un estudio reciente evaluó 380 pacientes con cáncer de endometrio sometidas a linfadenectomía pélvica y aórtica, y encontró que la supervivencia global a 5 años según la afectación ganglionar fue: 96.5% si ambos eran negativos, 77.6% con pélvicos positivos y aórticos negativos, 63.4% si ambos eran positivos, y 53.6% si los pélvicos eran negativos y los aórticos positivos [390]. En consecuencia, la evaluación del área paraaórtica no puede ser ignorada. Evidentemente se conocen los factores de riesgo para dicha afectación (apartados 1.1.5.2 y 1.3.2.3) y por ello es importante seleccionar bien a las pacientes para ser correctamente estadificadas y tratadas.

Por este motivo, algunos autores han optado por realizar la linfadenectomía en función del riesgo de afectación ganglionar. Se realiza una linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática si hay factores de riesgo intermedio o alto, o bien únicamente pélvica si se trata de un bajo riesgo, prescindiendo de la evaluación aórtica.

Como ya fue definido al inicio de este capítulo, existen 3 tipos de linfadenectomía: muestreo, sistemática y citorreducción. El muestreo muchas veces se basa en la palpación intraoperatoria de los ganglios, pero ésta misma solo permite valorar la mitad de los ganglios. Además, apenas un 30% de las metástasis pélvicas son palpables, ya que menos del 10% de los ganglios afectados están claramente aumentados de tamaño [121,423]. Histológicamente, el 47% de los ganglios afectados miden menos de 1 cm y el 37% menos de 2 cm. Por otro lado, el uso de la laparoscopia obviamente no permite esa evaluación por palpación. Por ello muchos autores han optado por el todo o nada de la linfadenectomía, es decir, realizar una linfadenectomía sistemática o bien no realizarla.

Aunque no existe un punto de corte universal que defina el mínimo número de ganglios aórticos necesario, es bien sabido que a mayor número de ganglios obtenidos mayor es la probabilidad de encontrar alguno positivo [424,425].

Aunque no hay una definición estándar para considerar una linfadenectomía “adecuada”, el GOG considera un número de ganglios aceptable  $\geq 8-10$ . Otros autores han observado que el aumento de la supervivencia es evidente cuando se resecan como mínimo 10-12 ganglios [407,426]. Un estudio de Chan et ál. describió que un mínimo de 5 ganglios sería necesario para asegurar una correcta valoración del compromiso ganglionar aórtico [424]. Por ello, la ESGO recomienda que se extraiga un mínimo de 10 ganglios. En consecuencia, la evaluación ganglionar aórtica debería ser una linfadenectomía sistemática que se extienda hasta la vena renal izquierda para así mejorar la probabilidad de detectar metástasis [156].

Respecto al coste del tratamiento, un estudio expuso que en pacientes con tumores grado 1 la estrategia más coste-efectiva era realizar una estadificación quirúrgica con linfadenectomía sistemática (vs linfadenectomía según el estudio intraoperatorio, vs no linfadenectomía) [427]. Asimismo, un estudio multicéntrico reciente llevado a cabo en España encontró que la realización de una linfadenectomía en pacientes con riesgo intermedio no mejoraba la supervivencia, pero tampoco significaba un mayor coste global ni una mayor morbilidad perioperatoria (mediana de coste global: 4710 € vs. 4438 € al no realizar linfadenectomía) [428]. Sin embargo, en el análisis de costes de este estudio se calculó que para detectar a una paciente con metástasis ganglionares (entre las 178 de la muestra) se incurrió en un gasto de 83 850.5 € (coste global, incluyendo el uso del sistema quirúrgico robótico Da Vinci). Por otro lado, Dowdy et ál. publicaron los resultados de una gran serie de pacientes tratadas en la clínica Mayo. Los autores demostraron que en pacientes de bajo riesgo según sus criterios intraoperatorios (tumor tipo I, G1-2, de tamaño  $<2$  cm, e invasión miometrial  $\leq 50\%$ ) el coste del tratamiento en el grupo de la linfadenectomía era mucho mayor (coste de la

asistencia médica a 30 días \$15 678 vs. \$11 028 [USD]) y presentaba una mayor tasa de complicaciones (37.5% vs. 19.3%;  $p < 0.001$ ). También calcularon que la detección de una paciente con afectación ganglionar, entre aquellas con criterios de bajo riesgo, implicaba un gasto adicional de \$327 866–\$439 990 dólares (USD).

Por supuesto, no debemos dejar de lado el aspecto de la calidad de vida de las mujeres. Actualmente se recomienda tener en cuenta los PRO (del inglés *Patient Reported Outcomes*), o sea los resultados reportados por los pacientes, a la hora de evaluar las intervenciones en ginecología oncológica [429]. En este aspecto, un estudio demostró que la realización de la linfadenectomía no se asocia a una peor calidad de vida pese a presentar una mayor tasa de linfedema [430].

Por todo lo anterior, podríamos afirmar que las pacientes con carcinoma de endometrio con enfermedad limitada al útero y sin metástasis ganglionares no se beneficiarían de la linfadenectomía ni de la RT adyuvante. Desafortunadamente, hoy en día no es posible identificar adecuadamente a este grupo de pacientes sin una cirugía de estadificación completa.

#### 1.3.3.1.2. Linfadenectomía en el cáncer epitelial de ovario

En primer lugar, debemos recordar que en el 2014 la FIGO publicó la nueva clasificación del carcinoma de ovario, peritoneo y trompa con algunas modificaciones sustanciales. Una de ellas fue la modificación del estadio III de acuerdo a la afectación ganglionar (pélvica o aórtica) que pone de manifiesto el incontestable impacto que tiene la afectación aórtica en el pronóstico de las mujeres con CEO. Estos cambios se hicieron en base a varios estudios que demostraron que el compromiso de los ganglios aórticos les confería a las pacientes un pronóstico distinto: solo el 10% de los CEO tienen afectación exclusivamente retroperitoneal, pero estas pacientes tienen notablemente mejor pronóstico que aquellas con diseminación peritoneal [352–357].

En el CEO se han estudiado los mismos 3 potenciales beneficios de la linfadenectomía.

Al igual que para las neoplasias de endometrio, la evaluación del compromiso ganglionar es de vital importancia en el CEO. Ésta permite decidir el tratamiento adyuvante con quimioterapia en base a la afectación ganglionar en pacientes con tumores presuntamente limitados al ovario (estadios I reclasificados en estadio III). Además, existe evidencia que demuestra una mejor supervivencia con el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de ovario inicial [352]. El beneficio terapéutico es más controvertido y es diferente cuando se trata de CEO en estadio inicial o avanzado.

En el CEO en estadio presuntamente inicial las metástasis linfáticas no son infrecuentes. Un estudio retrospectivo de 115 pacientes con CEO aparentemente inicial encontró que la afectación ganglionar global era del 13%, con un 48% de afectación aórtica, 32% pélvica y 20% pélvica y aórtica [431]. Varios estudios han confirmado estos hallazgos, describiendo una afectación ganglionar en los estadios I entre el 5.1 y el 14.5% [432]. Chang et ál. [433] demostraron en una serie de 69 pacientes que el 24.6% tenía metástasis ganglionares. Un 7.2% tenía ganglios pélvicos positivos, un 11.6% ganglios aórticos positivos, un 5.8% ambas cadenas afectas y un 8.7% ganglios aórticos supramesentéricos positivos.

En 2002 un estudio retrospectivo japonés analizó 138 pacientes con CEO macroscópicamente limitado al ovario entre 1975 y 1999. Los investigadores demostraron que las pacientes que no habían sido sometidas a una estadificación quirúrgica completa y no habían recibido QT de acuerdo a sus factores de riesgo, tenían peor pronóstico que las que sí habían sido estadificadas quirúrgicamente (recurrencia a los 58 meses de 28% vs. 10%) [434]. Posteriormente los estudios ACTION aportaron evidencia más robusta a este respecto (apartado 1.2.5.2). En estos estudios aleatorizados se demostró que solo se obtenía una mejoría en la supervivencia con la QT adyuvante en los estadios iniciales a los que no se les realizaba una estadificación completa, en otras palabras, la cirugía de estadificación permite obviar la QT en algunas pacientes [332].

Un metaanálisis reciente ha avalado el importante papel de la linfadenectomía en estadios iniciales demostrando una mejor SG en las pacientes sometidas a la intervención (*pooled* OR 1.68; 95% CI, 1.13–2.50,  $p = 0.011$ ) [435]. No obstante, en este mismo estudio no se encontró una mejoría en la SLE.

En definitiva, la verdadera utilidad de la linfadenectomía en los estadios iniciales del CEO, es la correcta estadificación e identificación de las pacientes con metástasis linfáticas (estadio III), que se beneficiarán del tratamiento adyuvante. Además, la correcta identificación de pacientes sin de factores de riesgo y libres de afectación ganglionar histológica, permite evitar la morbilidad asociada a la QT.

El único caso en el que la linfadenectomía es opcional es en los tumores de histología mucinosa. Varios estudios han demostrado que la afectación ganglionar en estos casos es nula [436,437], por lo que actualmente se puede obviar. Concretamente, en el CEO mucinoso grado 1 la linfadenectomía pélvica y aórtica se puede omitir ya que no tiene impacto en la supervivencia de estas mujeres [230,303,438].

En cuanto al tipo de linfadenectomía (muestreo vs. sistemática) hay evidencia, al igual que ocurre en el cáncer de endometrio, que la palpación no es lo suficientemente fiable para detectar la afectación linfática. Esta limitación es evidente ya que un 25% de los casos en los que no se sospecha enfermedad ganglionar tiene ganglios positivos. De hecho los ganglios que esconden metástasis tienen un tamaño similar a los que están libres de enfermedad [439,440], y por esto las verdaderas metástasis únicamente se pueden detectar mediante una linfadenectomía reglada [441]. Además, un estudio investigó el papel de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática específicamente en el CEO en estadio inicial. En su ensayo clínico aleatorizado, Maggioni et ál. demostraron que la realización de esta intervención de forma sistemática aumentaba la tasa de detección de ganglios metastásicos frente al muestreo (9% vs. 22% respectivamente,  $p = 0.03$ ) [442].

Por otra parte, a pesar de que los casos de CEO avanzados son tratados habitualmente mediante laparotomía, es preciso hacer un inciso en cuanto al papel de la laparoscopia avanzada. Es indiscutible que la cirugía mínimamente invasiva se aplica cada vez más en el tratamiento de las patologías oncoginecológicas, incluido el CEO avanzado. Recientemente, Ceccaroni et ál. han presentado un protocolo pionero para realizar el tratamiento quirúrgico de citorreducción primaria en pacientes rigurosamente seleccionadas con CEO avanzado que requieren múltiples resecciones viscerales. Sus resultados son buenos y prometedores en términos de éxito quirúrgico (tasa de citorreducción completa de 95% en el grupo de laparoscopia), complicaciones (19% en el grupo de laparoscopia), recurrencia (33% en el grupo de laparoscopia vs. 35% en el grupo de laparotomía), y supervivencia (SLE a 2 años del 76% y 73% respectivamente). Teniendo esto en cuenta, es preciso mencionar la indicación actual de la linfadenectomía en los CEO avanzados.

Más de la mitad de las pacientes con CEO avanzado presentan metástasis ganglionares. La distribución aproximada de éstas es del 15% en los ganglios aórticos de forma aislada, 15% en los ganglios pélvicos de forma aislada, y de un 30% afectando pélvicos y aórticos. El efecto terapéutico de la resección de los ganglios sospechosos fue demostrado por Du Bois et ál. al demostrar en una gran serie retrospectiva ( $n=3336$ ) que las pacientes con CEO avanzado sometidas a linfadenectomía tenían una mejor supervivencia (SG: 28% a 5 años, vs. 17% sin linfadenectomía; mortalidad: HR 0.74; 95% CI, 0.54–0.94) [443].

En aquellas pacientes en las que se ha realizado una cirugía citorreductora completa (RT = 0) la realización de la linfadenectomía también ha demostrado beneficio en términos de

supervivencia [354,443,444]. Precisamente, en este tipo de pacientes, Benedetti-Panici et ál. encontraron una mejoría en la SLE de 7 meses [354], Chan et ál. mostraron una mejoría del 10% en la SG de aquellas con ganglios positivos [444], y Du Bois et ál. encontraron una diferencia en la SG del 8% (67% vs. 59% a 5 años) [443]. Así mismo, un metaanálisis que incluyó estos y otros estudios, encontró que la mortalidad era significativamente menor en las pacientes con CEO avanzado sometidas a linfadenectomía (HR 0.7; 95% CI, 0.67–0.75) [445]. Estudios más recientes también han demostrado el potencial beneficio terapéutico de la linfadenectomía en el CEO avanzado. Eoh et ál. observaron en una serie retrospectiva de 158 pacientes que aquellas sometidas a una citorreducción óptima con linfadenectomía sistemática (definida como > 20 ganglios resecaados) presentaron una mayor SG ( $p < 0.001$ ) y SLE ( $p = 0.059$ ) (vs muestreo ganglionar < 20 ganglios) [446]. Además, demostraron que las primeras tenían una menor tasa de recidiva ganglionar, y en un análisis multivariante la linfadenectomía fue un factor pronóstico independiente para la SG y la SLE. Otro estudio reciente del NRG Oncology/GOG expuso resultados similares [447]. Los investigadores analizaron una cohorte retrospectiva de 1871 mujeres con CEO estadio IIIC sometidas a citorreducción completa u óptima, y las clasificaron según el estado ganglionar retroperitoneal para su análisis. En ese estudio, Rungruang et ál. demostraron que la exploración retroperitoneal comparada con la no exploración se asociaba a una mejor SLE (18.5 vs. 16.0 meses,  $p < 0.0001$ ) y a una mayor SG (53.3 vs. 42.8 meses,  $p < 0.0001$ ); incluso en aquellas pacientes con enfermedad residual mínima (RT < 1 cm).

Sin embargo, este beneficio en la supervivencia no está libre de debate. De hecho, en la serie analizada por Du Bois, en el subanálisis de las mujeres con enfermedad residual sometidas a linfadenectomía, éstas presentaron una peor supervivencia (HR: 0.85; 95% CI, 0.72–1.00). Por otro lado, el estudio de Benedetti-Panici, a pesar de ser el primer ensayo clínico prospectivo aleatorizado (evidencia de nivel 1), no demostró un beneficio en la SG. En este estudio las pacientes fueron aleatorizadas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica completa o un muestreo de aquellos ganglios sospechosos > 1 cm. Cabe destacar que la tasa de ganglios no sospechosos que finalmente presentaron metástasis fue de un sorprendente 28%. Adicionalmente, este estudio ha sido criticado por presentar un sesgo de selección y por la baja tasa de citorreducciones completas (apenas un 37%). Es por esto que fue llevado a cabo el estudio multicéntrico LION: *Lymphadenectomy in ovarian neoplasms*, cuyos resultados han sido publicados recientemente [448]. En dicho estudio se aleatorizaron 647 pacientes con CEO estadio IIB–IV, sometidas a citorreducción completa y con ganglios clínicamente negativos a dos grupos: linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática o grupo control (no

intervención). Los investigadores no encontraron una mejor SG ni SLE en el grupo de la linfadenectomía (HR 1.06; 95% CI, 0.83–1.34 y HR 1.06; 95% CI, 0.83–1.34, respectivamente), y en cambio demostraron que en ese grupo hubo una mayor morbilidad (mayor pérdida hemática, tiempo quirúrgico, tasa de transfusiones y de complicaciones). Por ello concluyeron que la linfadenectomía sistemática no aportaba ningún beneficio en la supervivencia en este tipo de pacientes, incluso habiendo resecado metástasis ganglionares subclínicas en un 56% de ellas. Añadieron que la linfadenectomía podría entonces ser omitida para evitar una mayor morbilidad. A pesar de ser evidencia de nivel 1, sorprende ver que los resultados sean contrarios al otro ensayo clínico aleatorizado de Benedetti-Panici. En efecto, el LION también ha sido criticado por sus falencias a nivel metodológico [449]. Las principales limitaciones de este estudio son: hubo sesgo de selección de pacientes (seleccionaron a aquellas con buen ECOG y ganglios radiológicamente negativos), la valoración intraoperatoria de los ganglios es muy imprecisa para seleccionar a las pacientes “libres” de metástasis ganglionares, los autores no reportaron el tipo histológico ni el CA-125, y el uso del reciente fármaco bevacizumab en algunas pacientes (que también puede impactar en el pronóstico).

Por otro lado, si tenemos en cuenta la importancia de la enfermedad retroperitoneal, en 2006 Aletti et ál. demostraron que la realización de una linfadenectomía aórtica mejoró la supervivencia en pacientes con CEO avanzado hasta en un 21% [450]. En esta misma línea, un reciente estudio ha resaltado la importancia de reseca la enfermedad microscópica retroperitoneal, ya que algunos autores sugieren que estos ganglios son menos susceptibles de ser neutralizados con la QT. Keyver-Paik et ál. compararon la respuesta de las células tumorales peritoneales con la de las ganglionares a la QT neoadyuvante en 30 pacientes con CEO estadio IIIC–IV. Los resultados confirmaron la premisa de que estos ganglios retroperitoneales están protegidos del efecto farmacológico de los agentes quimioterápicos, apoyando la necesidad de realizar una linfadenectomía reglada en todos los casos.

Se está a la espera de los resultados de otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico francés, el estudio CARACO (*Pelvic and Aortic-cava Lymphadenectomy Randomized for Ovarian Cancer*) que busca esclarecer el beneficio de la linfadenectomía paraaórtica en 450 pacientes con CEO estadio III sometidas a citorreducción óptima y sin sospecha de afectación ganglionar [451].

Respecto a la calidad de vida, hay menos datos en comparación con el cáncer de endometrio, al igual que ocurre con los estudios de costes. Sin embargo, los investigadores del estudio LION llevaron a cabo un subanálisis prospectivo de la sexualidad [452]. Los resultados del

LION-PAW (*Lymphadenectomy in ovarian neoplasm—pleasure ability of women*) mostraron que la linfadenectomía se asociaba a una menor capacidad para conseguir el orgasmo a los 12 meses de la cirugía en las pacientes sexualmente activas, comparado con aquellas que no fueron sometidas a la cirugía de estadificación ganglionar. Sin embargo, no encontraron diferencias en la dispareunia ni en la sequedad vaginal a 12 meses entre los grupos, aunque estos síntomas fueron peores al año comparado con el estado basal previo a la intervención. Además, otras limitaciones de este análisis fueron la baja tasa de respuesta a la encuesta (51% al inicio y 28% a los 12 meses), y la baja proporción de mujeres sexualmente activas (21.7% al inicio, y 15.8% a los 12 meses).

En resumen, en el CEO avanzado el debate no ha terminado en lo que atañe al papel terapéutico de la linfadenectomía. Actualmente se recomienda realizar una citorreducción máxima apuntando a RT=0 incluyendo la exéresis de ganglios sospechosos, pero la linfadenectomía sistemática no está recomendada en todos los países. Por ejemplo, algunas guías de práctica clínica como la de la NICE recomiendan en pacientes con aparente estadio I realizar únicamente un muestreo aleatorio o selectivo de los ganglios aórticos, en lugar de una linfadenectomía completa sistemática [269]. En España, en cambio, la SEGO recomienda la realización de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática en todos los casos (exceptuando los tumores *borderline*), con un nivel de evidencia moderado, y recomendación fuerte a favor [230].

#### 1.3.3.2. Técnicas quirúrgicas

Respecto al abordaje quirúrgico de la linfadenectomía (tanto pélvica como aórtica), históricamente la laparotomía ha sido la técnica de elección en el tratamiento de las neoplasias ginecológicas. La técnica clásica se basaba en la realización de una laparotomía media infraumbilical y/o supraumbilical (sobre todo en el CEO) para de esta forma poder explorar ampliamente la cavidad. Sin embargo, este tipo de cirugía está asociada a una gran morbilidad, sobre todo en pacientes oncológicas [453–455].

##### 1.3.3.2.1. Laparoscopia “convencional”

El primero en aplicar la cirugía endoscópica a la ginecología oncológica fue Dargent en 1987, describiendo su técnica para el muestreo ganglionar pélvico de pacientes con cáncer de cérvix mediante la “pelvicoscopia retroperitoneal” [456]. Años después, gracias a los avances tecnológicos, el uso de la laparoscopia se extendió en este área aportando grandes beneficios para las mujeres. Tal ha sido el progreso, que con la aparición de la cirugía asistida por robot

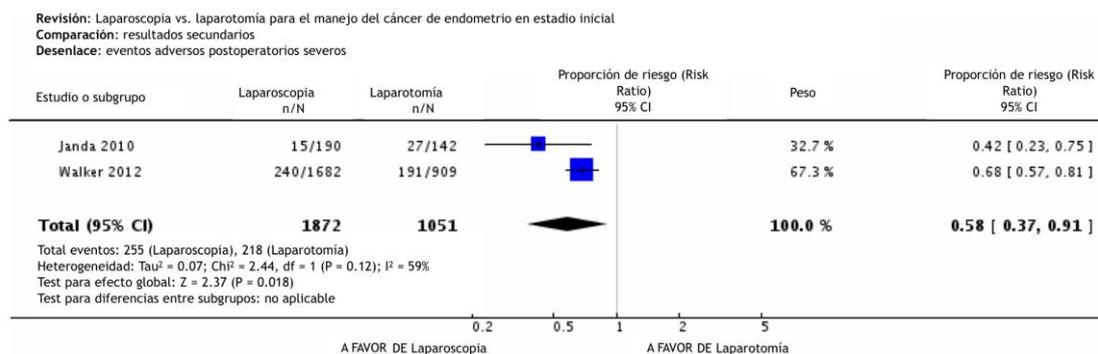
(ver más adelante), nos hemos visto obligados a denominar a la laparoscopia sin asistencia robótica como “convencional”.

Como ya fue mencionado, los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer de endometrio son bien conocidos (apartado 1.1.5.1). De igual forma, en el CEO la laparoscopia ha ganado cada vez más campo y hoy en día ocupa un lugar muy importante en el proceso diagnóstico y terapéutico.

Actualmente existe abundante evidencia robusta, basada en ensayos clínicos aleatorizados como el LAP2 [144] y en revisiones sistemáticas y metaanálisis, que demuestra el papel trascendental de la laparoscopia en el tratamiento y la estadificación quirúrgica (incluyendo la linfadenectomía) del cáncer de endometrio [135,138,310–312] y ovario [309,310,360].

En el carcinoma endometrial en estadio inicial, un metaanálisis demostró que la laparotomía se asociaba significativamente a más complicaciones postoperatorias severas que la laparoscopia (Figura 10) [137]. En ese mismo estudio no se encontraron diferencias con respecto a la SG ni a la SLE entre los grupos.

**Figura 10. Complicaciones postquirúrgicas severas en el tratamiento del cáncer de endometrio, laparoscopia vs. laparotomía: resumen del metaanálisis de Galaal et ál.**

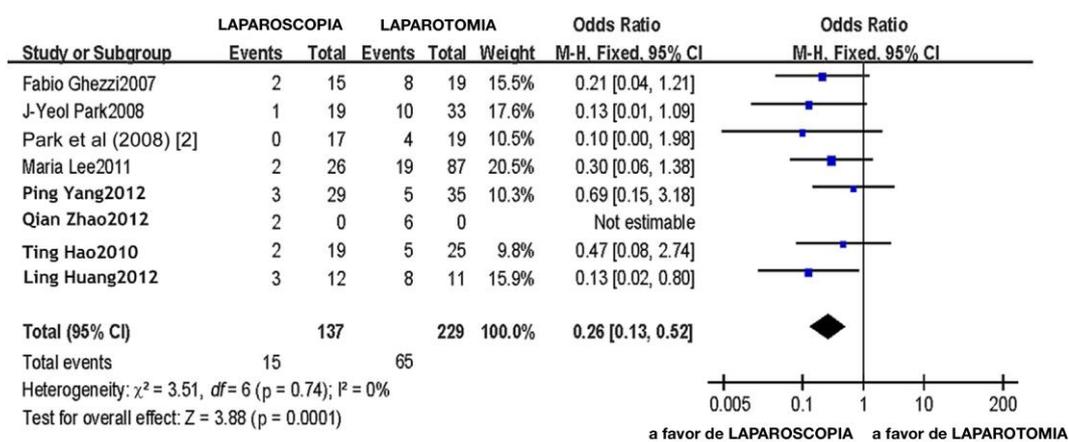


Modificado de [137]. Reproducido con permiso de John Wiley and Sons.

Paralelamente, dos metaanálisis demostraron los mismos hallazgos en la estadificación quirúrgica del CEO en estadio inicial: menor morbilidad, sin diferencias significativas en la supervivencia. Estos dos estudios fueron publicados en 2015 y 2017 y se complementan mutuamente: el estudio italiano (2017) aporta evidencia robusta gracias a sus rigurosos criterios de inclusión y exclusión, y el estudio chino (2015) aporta información muy valiosa de publicaciones asiáticas que muchas veces son excluidas por sesgos de idioma y de publicación. El más reciente, de Bogani et ál. incluyó 3065 pacientes (1450 con laparoscopia y 1615 con laparotomía), y demostró que la laparoscopia se asociaba significativamente a una menor morbilidad (menor sangrado operatorio, estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias) [311]. El estudio de Lu et ál. que incluyó 591 pacientes expuso hallazgos

prácticamente idénticos (Figura 11) [310]. En este último metaanálisis, tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo operatorio, el número de ganglios obtenidos, la tasa de complicaciones intraoperatorias, y la tasa de mortalidad postoperatoria. En cambio, revelaron que en el grupo de la laparoscopia hubo menos sangrado intraoperatorio, menor tiempo hasta el inicio de movimientos peristálticos, menor estancia hospitalaria y menor tasa de recurrencia (OR recurrencia: 0.32; 95% CI, 0.13–0.82,  $p = 0.02$ ). Este último hallazgo es notable, y puede estar relacionado con la mejor visualización proporcionada por la óptica endoscópica (el aumento  $\times 6$  permitiría identificar metástasis macroscópicamente invisibles). Tampoco hubo una mayor tasa de *port-site* metástasis en el grupo de laparoscopia comparado con las metástasis en la herida quirúrgica del grupo de laparotomía. No obstante, se deben extrapolar estos resultados con prudencia. El estudio de Bogani et ál. estaba limitado por la baja calidad de los estudios incluidos (ninguno aleatorizado) y el alto riesgo de sesgo. El estudio de Lu et ál. fue basado en 11 estudios no aleatorizados, que incluyó diversos tipos histológicos de tumor (no solo epitelial), con un número reducido de pacientes ( $n=591$ ) y un tiempo de seguimiento limitado. Por otra parte, la laparoscopia también podría disminuir el riesgo de ruptura capsular del tumor durante la intervención (con la consiguiente supraestadificación), como fue observado por Lee (tasa de rotura 0 vs. 14.9%,  $p = 0.037$ ) [457], aunque esta ventaja no ha sido observada en otros estudios [458].

**Figura 11. Complicaciones postquirúrgicas en el tratamiento del cáncer de ovario inicial, laparoscopia vs. laparotomía: resumen del metaanálisis de Lu et ál.**



Modificado de [310]. Reproducido con permiso de Elsevier.

Referente a la linfadenectomía laparoscópica en la estadificación del CEO, pese a que la mayoría de los estudios han valorado su uso en pacientes con estadio inicial, la cirugía

mínimamente invasiva cada vez gana más terreno en el manejo de pacientes seleccionadas con CEO avanzado (apartado 1.3.3.1.2). Además, en el CEO, la laparoscopia permite evaluar la resecabilidad de las lesiones antes de la cirugía citorreductora primaria o de intervalo, evitando de este modo las laparotomías fútiles o “en blanco”, si las lesiones no son totalmente resecables o si la relación beneficio-riesgo es desfavorable [326,459,460].

En cuanto a la linfadenectomía pélvica, el abordaje laparoscópico está estandarizado y es utilizado prácticamente en todo el mundo para el manejo de las neoplasias ginecológicas. Es preciso destacar que gracias a la magnificación endoscópica se obtiene una mayor precisión en la disección y una calidad de hemostasia que difícilmente se consiguen con la cirugía abierta. Los puntos claves a seguir ha sido expuestos en el Recuadro 1. Existen dos abordajes, al igual que para la linfadenectomía paraaórtica, el transperitoneal y el extraperitoneal. El primer abordaje es prácticamente idéntico a la técnica abierta y por esto su uso es generalizado a nivel global de forma muy homogénea. El acceso extraperitoneal para la linfadenectomía pélvica fue descrito inicialmente por Dargent en 1989 [461], aunque la técnica se ha desarrollado sobre todo en cirugía urológica [462]. Posteriormente, Querleu describió una técnica de abordaje extraperitoneal para la linfadenectomía pélvica y paraaórtica a través de un único punto de acceso iliaco izquierdo [463]. Después otros autores han descrito esta técnica combinada en pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario [464–466]. Sin embargo, la gran dificultad técnica, comparado con la técnica transperitoneal habitual, han hecho que esta técnica sea poco utilizada.

En aquellas pacientes con neoplasias ginecológicas que no han sido debidamente estadificadas mediante cirugía (p.ej. hallazgo inesperado tras histerectomía simple o anexectomía por patología aparentemente benigna), la laparoscopia ha demostrado ser una buena opción, evitando someter a estas mujeres a laparotomías o a sobretratamiento o infratratamiento adyuvante [143].

En términos de calidad de vida, se ha estudiado el impacto de la laparoscopia en pacientes con cáncer de endometrio. En un estudio del GOG [467], se encontró que las pacientes sometidas a estadificación quirúrgica laparoscópica presentaron mejores resultados en varios parámetros de medición de calidad de vida a las 6 semanas, comparado con la laparotomía.

Para la linfadenectomía paraaórtica existen dos técnicas laparoscópicas, las que busca comparar el presente trabajo, y serán descritas más adelante.

Finalmente, existen algunos estudios donde se compara la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica extraperitoneal, con la laparotómica con datos concluyentes a favor de la vía laparoscópica [468].

#### 1.3.3.2.2. Laparoscopia de acceso único o single-port

El uso de este abordaje se ha popularizado desde sus inicios hace poco más de 10 años. Esta técnica consiste en realizar la totalidad de la intervención a través de una única incisión umbilical. Se realiza por medio de una placa que permite la inserción de varios trocares sin necesidad de hacer incisiones adicionales. Algunos autores han descrito técnicas para realizar la linfadenectomía pélvica y paraaórtica por este abordaje con resultados similares a la laparoscopia convencional [469–472].

La evidente desventaja de esta técnica es la dificultad técnica adicional por la falta de triangulación y el choque de instrumentos con movilidad reducida. Aparte de las ventajas estéticas, que son discutibles, la principal ventaja de esta técnica es la reducción de las complicaciones asociadas a la inserción de trocares accesorios. No obstante, hasta la fecha los estudios que han comparado esta técnica con la laparoscopia convencional no han encontrado diferencias en cuanto a las complicaciones postoperatorias, dolor postoperatorio, estancia hospitalaria y resultados estéticos [473]. Posiblemente en el futuro, con el desarrollo de la cirugía robótica, se pueda mejorar esta tecnología de forma paralela a la cirugía transluminal endoscópica por orificio único o NOTES (del inglés *Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) y así evitar por completo la realización de incisiones abdominales.

#### 1.3.3.2.3. Laparoscopia asistida por robot

A pesar de que el término “robótica” se haya extendido y sea utilizado ampliamente hoy en día por la gran mayoría de cirujanos, es preciso hacer una aclaración en cuanto a la “cirugía robótica”. En los “robots” de hoy en día no hay ningún proceso automatizado, requisito *sine qua non* de cualquier dispositivo puramente robótico. Por esto sería más correcto el término “asistido por robot” o “telerrobótica”. En realidad, los sistemas utilizados hoy en día en cirugía se basan en un sistema de control remoto asistido mediante un microprocesador para la cirugía laparoscópica. Esto se consigue mediante un ensamblaje de brazos que sostiene los instrumentos utilizados habitualmente en laparoscopia y un sistema de visualización 3D que el cirujano puede manipular a distancia. El potencial beneficio de esta tecnología es que

mediante el microprocesador incorporado se controla la precisión, el temblor y los movimientos del cirujano. También, el instrumental de este sistema ofrece piezas articuladas que permiten un mayor movimiento imitando los de la mano del cirujano en cirugía abierta. Esto junto con la visión 3D facilita las suturas o las disecciones complicadas. Otra ventaja de este sistema es la mejor ergonomía puesto que el cirujano está sentado durante la intervención.

Las diferentes etapas quirúrgicas son las mismas que para la laparoscopia convencional. Una de las principales desventajas de este sistema es la falta de estandarización de la colocación del robot y de los trocares. Hasta la fecha no hay ningún protocolo que sea fácil y reproducible, independientemente de la indicación quirúrgica. A esto habría que añadir que existen varios sistemas robóticos en el mercado (y se prevén cada vez más), a pesar de que el más comúnmente utilizado a nivel mundial es el sistema Da Vinci® de Intuitive Surgical. Ciertamente el monopolio de este sistema tiene una influencia en la práctica asistencial, y la falta de estudios prospectivos en ginecología oncológica hacen que su implementación a nivel público siga siendo discreta.

A pesar de sus potenciales beneficios, los estudios publicados hasta la fecha no han demostrado que esta tecnología sea superior a la laparoscopia convencional en términos de preferencia de las pacientes, seguridad, eficacia, ni coste-efectividad [474]. De hecho, su elevado coste ha hecho que su uso no se haya extendido. En ginecología, los estudios que han evaluado la coste-efectividad siguen siendo controvertidos, y en ginecología oncológica hay poca evidencia científica al respecto. Por ejemplo, en el ámbito hospitalario universitario público francés, un estudio ha cuestionado los altos costes de este sistema en el tratamiento de las neoplasias ginecológicas [475].

Otra de las ventajas del sistema robótico es su corta curva de aprendizaje frente a la laparoscopia convencional, la cual ha sido estudiada en casos de cáncer de endometrio [476], y sobre todo para aquellos cirujanos sin experiencia en cirugía endoscópica (dada su similitud a la cirugía abierta). Se estima que en estos casos para la histerectomía total se alcanza la competencia tras 9 intervenciones, y para la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica en 13 procedimientos (evaluando el tiempo en consola) [477]. Probablemente gracias a esto su implementación ha crecido exponencialmente, sobre todo en EEUU, donde el tratamiento quirúrgico por laparoscopia del cáncer de endometrio pasó de realizarse en un 9% de los casos en 2006 a un 90% en 2015 [478]. Sin embargo, la linfadenectomía paraaórtica infrarrenal parece ser más difícil. Un reciente estudio finlandés evaluó 283 procedimientos realizados por 5 cirujanos en un hospital universitario, y describió que se requieren 40

procedimientos para adquirir destreza en este procedimiento (evaluado por el recuento ganglionar) [479]. Otro estudio estadounidense encontró resultados similares (2 cirujanos, 79 casos), alcanzando una meseta tras 50–70 procedimientos comprendiendo histerectomía, y linfadenectomía pélvica y paraaórtica [480].

En cáncer de cérvix un metaanálisis demostró que la histerectomía radical asistida por robot era superior a la laparotomía en términos de resultados quirúrgicos, pero equivalente al procedimiento por laparoscopia convencional [481]. Sin embargo, no hay suficientes datos respecto a la supervivencia.

En pacientes con carcinoma endometrial, varios estudios retrospectivos han comparado los resultados de la cirugía robótica con la laparoscopia convencional, observando en el procedimiento robótico un menor sangrado operatorio [482], mayor número de ganglios [483], y menor tasa de complicaciones [484–486]. Un reciente metaanálisis que comparó los resultados quirúrgicos de las dos técnicas demostró que el abordaje robótico presentaba menos conversiones a laparotomía (RR: 0.41, 95% CI, 0.29–0.59), menor estancia hospitalaria, y menos complicaciones (RR: 0.82, 95% CI, 0.72–0.93), sin diferencias en el recuento ganglionar ni en la supervivencia [487]. No obstante, también observó un coste global mayor, siendo la cirugía robótica \$1869.42 (USD) más costosa que la laparoscopia convencional (aunque esta diferencia se reduce a \$688 si se realizan > 50 casos robóticos al año). En nuestro medio, un análisis retrospectivo comparó 32 casos con asistencia robótica con 30 casos convencionales en los que se realizó una linfadenectomía paraaórtica infrarrenal. Coronado et ál. no encontraron diferencias en los resultados quirúrgicos, pero sí en el coste (mediana: 6308 € adicionales por intervención) [488]. Aunque los estudios de costes y coste-efectividad son muy difíciles de llevar a cabo, dadas las particularidades de los diferentes sistemas de salud en el mundo, casi todos coinciden en que la cirugía robótica es más costosa que la laparoscopia convencional.

Por otro lado, hay bastante consenso respecto a la utilidad del sistema robótico en pacientes obesas, ya que ha demostrado en este grupo de mujeres presentar menor morbilidad (menos complicaciones de las heridas quirúrgicas, complicaciones intraoperatorias—sobre todo intestinales—, sangrado y estancia hospitalaria) [489–492].

En pacientes con CEO hay menos estudios sobre el uso de la cirugía robótica ya que su aplicación es más limitada. No obstante, Magriña et ál. publicaron en 2011 un análisis de casos y controles retrospectivo de pacientes con CEO tratadas mediante laparotomía, laparoscopia o asistencia robótica [493]. En ese estudio la tasa de complicaciones fue similar, pero la supervivencia global fue de 66%, 75.6% y 67.1%, respectivamente ( $p < 0.001$ ); y la

tasa de citorreducción completa fue de 56%, 93% y 84%, respectivamente ( $p = 0.08$ ). Sin embargo, estudios posteriores no han encontrado diferencias en la tasa de citorreducción completa, supervivencia, número de ganglios, ni complicaciones [494–496]. Cabe resaltar que la mayoría de estudios publicados en CEO son realizados por cirujanos expertos con gran habilidad en cirugía laparoscópica avanzada, lo cual puede sesgar estos resultados.

#### 1.3.3.2.4. *Morbilidad de la estadificación quirúrgica*

La linfadenectomía es un procedimiento complejo y por lo tanto no está exento de complicaciones. Éstas dependerán del tipo de procedimiento y de la vía de abordaje, pero suelen ser las mismas que se pueden presentar en cualquier cirugía oncológica pélvica—exceptuando el acceso extraperitoneal que está exento de lesiones intestinales—. En general, la incidencia de lesiones graves intestinales o vasculares es baja [144,497]. Aunque muy pocos estudios especifican en qué momento del procedimiento (disección pélvica o aórtica) ocurre, la tasa de complicaciones es de un 5–10%. Ésta puede ser mayor cuando se administra RT adyuvante (13%) [165,166,398,406,498–500].

Evidentemente, añadir una linfadenectomía a la cirugía en el tratamiento del cáncer de endometrio y CEO aumenta el tiempo quirúrgico, el sangrado operatorio, la estancia hospitalaria y la morbilidad operatoria inmediata y tardía. Esto fue puesto de manifiesto por Dowdy et ál. en una serie prospectiva de 1393 pacientes con carcinoma endometrial de bajo riesgo intervenidas entre 1999 y 2008. En ese estudio la tasa de complicaciones postoperatorias precoces (<30 días) fue del 37.5% en aquellas que fueron sometidas a una linfadenectomía vs el 19.3% en las que no recibieron dicha intervención [501]. Los autores concluyeron que la linfadenectomía aumentaba significativamente las complicaciones y los costes en pacientes de bajo riesgo sin aportar ningún beneficio. Sin embargo, un metaanálisis reciente encontró diferencias en la morbilidad quirúrgica directa de este tipo de pacientes pero éstas no fueron estadísticamente significativas (RR 1.93, 95% CI,0.79–4.71) [502]. Claro está que ese metaanálisis únicamente incluyó los controvertidos estudios de ASTEC y Benedetti-Panici [400,418].

En el cáncer de endometrio, es importante comparar las complicaciones de la estadificación quirúrgica a las del tratamiento adyuvante, puesto que la alternativa a la linfadenectomía es el tratamiento con RT adyuvante. Esto ya fue estudiado y resumido en el apartado 1.1.5.3, resaltando la importancia de identificar correctamente a las pacientes que se beneficiarían de dicha intervención.

Como fue apuntado en apartados anteriores, el abordaje laparoscópico, y en especial con asistencia robótica, ha demostrado presentar una menor tasa de complicaciones durante el procedimiento (apartados 1.3.3.2.1 y 1.3.3.2.3).

#### Complicaciones linfáticas:

Las complicaciones que merecen una mención especial son aquellas específicas de la disección ganglionar, tanto pélvica como aórtica.

Los linfoceles o linfoquistes son colecciones que resultan de la acumulación por falta de drenaje linfático que se ha visto interrumpido a la hora de la linfadenectomía. Su incidencia reportada es del 1–28%, aunque su verdadera incidencia puede ser mayor ya que muchos casos son asintomáticos, y por ello muchas series retrospectivas no la informan [503,504]. Un estudio prospectivo analizó 800 pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica y encontró una incidencia del 20.2% de linfoceles, de los cuales 5.8% eran sintomáticos [505]. Se pueden observar tanto a nivel pélvico como aórtico, aunque son más frecuentes en la pared pélvica izquierda. Se pueden presentar tras cualquier tipo de técnica (transperitoneal o extraperitoneal) pero parece que pueden ser más frecuentes tras el acceso extraperitoneal. Es por ello que se recomienda en este último realizar una marsupialización preventiva para reducir el riesgo de aparición de linfocele [506]. Con esta simple técnica, al abrir el peritoneo parietal posterior al finalizar la cirugía se consigue dejar una comunicación entre el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal, que facilita el drenaje linfático. Un estudio evaluó la utilización de parches hemostáticos para su prevención tras la linfadenectomía pélvica extraperitoneal por cáncer de próstata con resultados favorables [507]. Por lo contrario, el uso de drenajes aspirativos postoperatorios no ha demostrado ser de utilidad en este aspecto [508], por lo que su uso rutinario no se recomienda. Otras estrategias han sido estudiadas con resultados variables, como la realización de una omentoplastia [509], la aplicación de fibrina [510], o el uso de clips hemostáticos para sellar los vasos linfáticos en lugar de la coagulación bipolar [511].

En pacientes con carcinoma endometrial, un estudio analizó una serie de 261 pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica laparoscopia y laparotómica encontrando una tasa de linfoceles del 1.4% y del 15.4% respectivamente en cada grupo (OR 12.42; 95% CI, 2.82–54.55,  $p < 0.0001$ ) [512]. En esta serie las pacientes intervenidas mediante laparoscopia tuvieron 8 veces menos riesgo de presentar un linfocele sintomático. El análisis de 8 estudios con datos disponibles sobre la incidencia de linfocele tras la linfadenectomía pélvica

laparoscópica o abierta corrobora la menor tasa de incidencia mediante cirugía mínimamente invasiva (4.7 vs. 2.5%; OR 1.92; 95% CI, 1.22–3,  $p = 0.005$ ) [512].

La morbilidad específica de la linfadenectomía paraaórtica ha sido estudiada en pacientes con cáncer de cérvix por Uzan et ál. [364]. En su estudio ( $n=96$ ) no reportaron ninguna complicación intraoperatoria, y describieron un 7.3% de complicaciones postoperatorias grado I–II (Dindo), y un 7.3% grado III. Estas últimas correspondieron todas a linfoceles sintomáticos. Evidentemente, los linfoceles asintomáticos no requieren ningún tratamiento específico, pero cuando lo son, la actitud terapéutica depende de la cantidad de líquido. Suelen presentar dolor pélvico o síntomas por compresión, y en ocasiones puede llegar a provocar hidronefrosis obstructiva. Cuando es posible se puede optar por realizar una punción guiada por técnicas de imagen (TC/ecografía), y en algunos casos con escleroterapia, para aliviar los síntomas de la paciente. Tras el drenaje en muy pocos casos se requiere de un nuevo drenaje, pero en casos de recidiva del linfocele se puede realizar una marsupialización secundaria quirúrgica ya que la capacidad reabsortiva del peritoneo ha sido demostrada [513].

Otra complicación linfática que pueden presentar tras la cirugía de estadificación ganglionar es la linforrea o ascitis quilosa. Si bien es menos frecuente que el linfocele, suele presentarse más en aquellas que han sido sometidas a una linfadenectomía paraaórtica; aunque se puede ver tras linfadenectomías pélvicas también. Al igual que con los linfoceles, su incidencia real se desconoce, dada la existencia de casos asintomáticos, pero las cifras publicadas oscilan entre 0.17% y 9% [514–517]. El diagnóstico se confirma analizando el líquido obtenido bien por secreción espontánea vaginal en casos de histerectomía, o bien tras el hallazgo de ascitis (sintomática o a través de un drenaje postquirúrgico), encontrando linfa blanca rica en quilomicrones en el análisis bioquímico. En una serie de casi mil pacientes con cáncer ginecológico tratadas en un mismo centro alemán (sin RT) se encontró ascitis quilosa en 3% de las pacientes, de las cuales la mitad tenían cáncer de cérvix, un 29% cáncer de endometrio y un 21% cáncer de ovario [518]. En todos los casos se había realizado una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática. Los casos de disección aórtica aislada presentaron menos riesgo de linforrea (HR 0.069; 95% CI, 0.026–0.185). También, un mayor número de ganglios se asoció a una mayor probabilidad de ascitis quilosa, lo cual concuerda con los hallazgos de Solmaz et ál. [517], y de otros estudios con menor número de ganglios extraídos y tasas de linforrea más bajas. Contrariamente a lo observado con la linfadenectomía pélvica por Ghezzi et ál., en el estudio alemán se observó que la ascitis quilosa es más frecuente cuando se realiza la intervención por vía laparoscópica que por laparotomía. Un estudio reciente de

casos y controles demostró que el uso de un agente hemostático a base de celulosa puede ser útil para disminuir la incidencia de linforrea (1.3% vs 10.7%,  $p = 0.03$ ) [519].

Por suerte, el tratamiento de esta complicación es sencillo y rara vez requiere una reintervención. Inicialmente se maneja con una dieta limitada a triglicéridos de cadena media (o corta), baja en grasas, y rica en proteínas; o en algunos casos con dieta absoluta y nutrición parenteral total. En limitados casos se precisa el uso de somatostatina o análogos de la misma hasta la resolución completa.

En cuanto a las pacientes con CEO inicial, una publicación de Bogani et ál. describió hallazgos similares tras la estadificación quirúrgica: una tasa de linfocele del 9% y de linforrea del 2.6% [520]. En esta serie ( $n=341$ ) el abordaje laparoscópico se asoció a una menor tasa de complicaciones linfáticas comparado con la cirugía abierta. Además, los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura al respecto analizando 8 estudios con un total de 657 pacientes. Encontraron una menor tasa de linfocele y linforrea con el acceso laparoscópico frente al laparotómico, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR 0.72; 95% CI, 0.36–1.43 y OR 0.24; 95% CI, 0.04–1.46, respectivamente).

El linfedema de extremidades inferiores es presuntamente la complicación linfática más frecuente tras el tratamiento quirúrgico de las neoplasias ginecológicas, con una incidencia reportada entre 0–50%, pero a diferencia de las complicaciones linfáticas anteriores suele ser de presentación más tardía [521]. Desafortunadamente es de las complicaciones menos estudiadas, en parte por la ausencia de consenso en cuanto al diagnóstico y manejo de esta entidad. Aunque no existen estudios prospectivos, una publicación reportó una menor incidencia con la cirugía laparoscópica vs laparotómica (0 vs 3.4%) [149]. Sin embargo, otros estudios retrospectivos no han encontrado diferencias entre la laparotomía y la laparoscopia (convencional o asistida por robot), e incluso algunos han descrito una mayor incidencia de linfedema para la laparoscopia [521]. Un estudio reciente describió una tasa de incidencia acumulada del 23.1% a un año, 32.8% a 3 años y 47.4% a 10 años postcirugía, en pacientes con cáncer ginecológico sometidas a linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica [522]. Los investigadores de este estudio recogieron los datos de 264 pacientes intervenidas entre 2002 y 2014 en una ciudad japonesa con un seguimiento medio de 5.65 años (1–13.3 años). Sin embargo, la limitación principal de ese estudio es que los autores no especificaron la vía de abordaje para la linfadenectomía (laparoscopia o laparotomía), lo cual puede modificar en gran medida sus estimaciones. No obstante, el análisis por regresión multivariante demostró

un mayor riesgo para las siguientes variables: realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica, administración de RT adyuvante, coexistencia de linfocele e IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. El impacto de esta complicación en la calidad de vida de las pacientes es variable, algunos estudios han reportado resultados negativos en la calidad de vida [521,523], pero una revisión sistemática reciente que evaluó los PRO (*Patient-Reported Outcomes*) no encontró diferencias significativas [429].

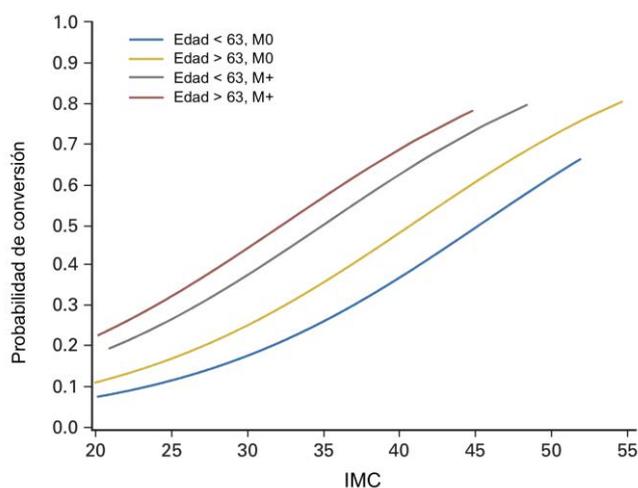
#### *Complicaciones asociadas a la obesidad:*

Otras complicaciones que no pueden ser omitidas son las específicas de la obesidad. Pueden ser más graves o más frecuentes a medida que aumenta la complejidad de la intervención. Una de las principales dificultades de la linfadenectomía es la presencia de grasa intraabdominal, que puede tener un impacto en el recuento ganglionar y en la morbilidad del procedimiento. Esta grasa oculta las principales referencias anatómicas, aumenta la exudación de las disecciones, empaña la óptica, y a menudo obliga a aumentar la presión intraabdominal o la posición de Trendelenburg para mejorar la exposición, lo cual puede tener repercusiones a nivel anestésico y favorecer lesiones inadvertidas.

En efecto, varios estudios han señalado la dificultad que esto implica, sobre todo a la hora de realizar la intervención mediante el acceso transperitoneal [524–526].

En pacientes con cáncer de endometrio, varios estudios han demostrado que las pacientes obesas presentan una mayor morbilidad y tasa de complicaciones en general [13,527–530], en especial durante la linfadenectomía [144,418,531]. En ese aspecto, el estudio LAP2 demostró como el un aumento progresivo del IMC se asociaba a un aumento en la tasa de conversiones a laparotomía, independientemente del tipo de paciente (Figura 12). Otro estudio analizó el impacto de la obesidad específicamente en pacientes con cáncer de endometrio sometidas a linfadenectomía laparoscópica y abierta [531]. Scribner et ál. demostraron en ese estudio que en las pacientes con IMC  $\geq 35$  fue imposible completar la cirugía por vía laparoscópica en el 55.6% de los casos. Además, objetivaron que conforme aumentaba el IMC aumentaba la tasa de fallo de la linfadenectomía endoscópica. Asimismo, observaron que el motivo de conversión a laparotomía fue la obesidad en el 23.6% de los casos.

**Figura 12. Probabilidad de conversión a laparotomía según IMC en el estudio LAP2**



M: enfermedad metastásica, 0: ausente, +: presente. Modificado de [144]. Reproducido con permiso de American Society of Clinical Oncology.

No obstante, también hay estudios que no han encontrado ninguna relación entre el IMC y una mayor morbilidad quirúrgica [532–534]. Esto probablemente sea debido, entre otras causas, a que el IMC no tiene una buena correlación con la obesidad visceral intraabdominal, y por ello otros investigadores han demostrado que sí existe un aumento de la morbilidad quirúrgica cuando se mide la grasa visceral abdominal por métodos más precisos [535–539]. La obesidad visceral se ha asociado a peores resultados quirúrgicos en diversos procedimientos, tanto el en área pélvica como periaórtica. Por ejemplo en cirugía colorrectal [535,537,538,540,541], y en la nefrectomía laparoscópica [542–544].

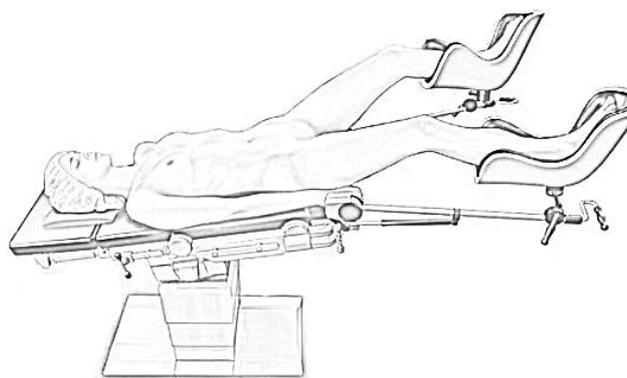
En el cáncer de endometrio, un estudio analizó el impacto que tenía la obesidad abdominal en pacientes sometidas a cirugía laparoscópica [545]. Para ello se midió la grasa visceral intraabdominal mediante ecografía y TC, y luego se clasificó a las pacientes en 3 grupos en función del desenlace quirúrgico: A) sin incidencias, B) con complicaciones relacionadas con la cirugía, C) complicaciones no relacionadas con la cirugía (p. ej. diferentes de una lesión quirúrgica). Los investigadores encontraron que las pacientes del grupo C que requirieron una conversión a cirugía abierta tenían significativamente mayor grasa visceral intraabdominal. Este estudio confirmó que las pacientes con obesidad visceral abdominal tienen una mayor tasa de conversión por problemas anestésicos o secundarios a la laparoscopia.

Por otra parte, hay evidencia grado A que confirma el beneficio de la cirugía mínimamente invasiva en la estadificación quirúrgica de las neoplasias ginecológicas en pacientes obesas. Esto es debido a que presenta menor morbilidad que la laparotomía [528,546].

### 1.3.3.3. El acceso transperitoneal

El acceso transperitoneal para la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica (LPAL) fue descrito inicialmente en la década de los noventa. En 1992 Childers publicó una serie de 18 pacientes con cáncer de cérvix tratadas en EEUU [547]. Poco tiempo después, en 1993 Querleu describió una serie de 4 pacientes con cáncer de cérvix y ovario intervenidas en Francia [548]. En seguida se extendió su uso dada su fiabilidad y potenciales beneficios en la estadificación quirúrgica de las neoplasias ginecológicas. Posteriormente, múltiples estudios a nivel global han descrito la técnica y sus buenos resultados [549–551]. Mediante esta técnica se accede por laparoscopia convencional a los ganglios aórticos utilizando un abordaje transperitoneal, que resulta anatómicamente muy similar al abordaje por laparotomía. Los pasos a seguir para realizar el procedimiento están resumidos en el Recuadro 2. En la LPAL transperitoneal, para poder acceder a la región paraaórtica se requiere colocar a la paciente en posición de litotomía y Trendelenburg (inclinación de 15–30°) (Figura 13).

**Figura 13. Posición de la paciente para la LPAL transperitoneal**

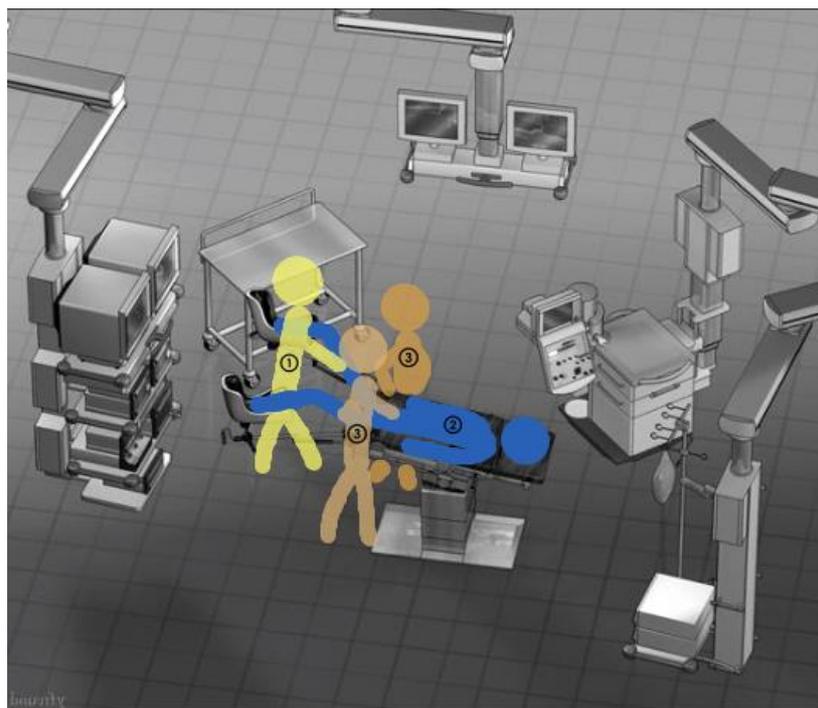


Modificado de [552]. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

La realización de la LPAL transperitoneal hasta la arteria mesentérica inferior tiene éxito en la mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio y ovario. No obstante, mediante esta misma técnica, la extirpación de los ganglios paraaórticos hasta los vasos renales puede ser extremadamente difícil, particularmente en las pacientes obesas.

Dependiendo de la dificultad del caso, se pueden requerir 2 o 3 cirujanos, y aunque se puedan colocar las pantallas para facilitar la visualización del monitor de la videolaparoscopia, muchas veces no se asegura la correcta ergonomía de todos los cirujanos (Figura 14 y Figura 15).

**Figura 14. Disposición esquemática del quirófano en la LPAL transperitoneal**



El cirujano principal (1) se sitúa entre las piernas de la paciente (2) para acceder de frente al área paraaórtica; el segundo cirujano se suele posicionar a la derecha del primero y en algunos casos se requiere un ayudante adicional que se sitúa en frente del primer ayudante (3). Modificado de [552]. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

**Figura 15. Disposición del equipo quirúrgico en la LPAL transperitoneal**

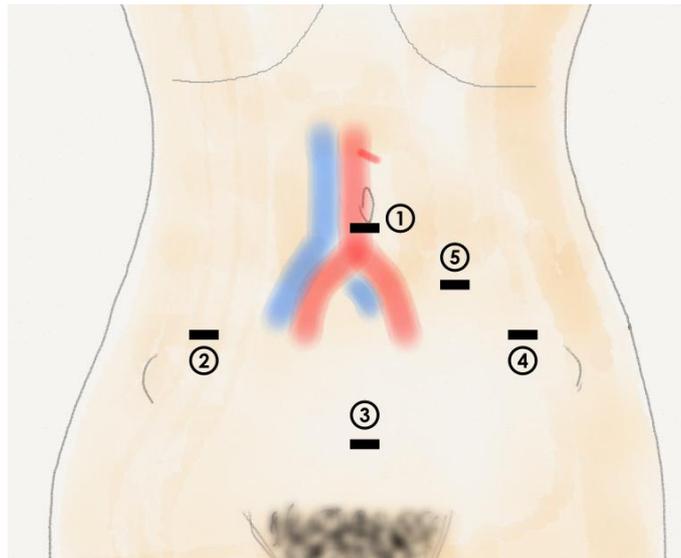


La fotografía de la derecha fue tomada desde la cabecera de la paciente. En el centro de la imagen se sitúa el cirujano principal, entre las piernas de la paciente, a su derecha el primer ayudante, y a la izquierda la instrumentista o segundo asistente cuando es necesario. Fotografías cortesía de B. Díaz-Feijoo.

Unas de las principales desventajas de esta técnica es la necesidad de posicionar a la paciente en posición de Trendelenburg, lo cual en ocasiones es mal tolerado y se asocia a complicaciones anestésicas [528,545]. En nuestra unidad, para asegurar una buena ergonomía, el primer cirujano se posiciona entre las piernas de la paciente, el primer ayudante

a la izquierda de éste, y en caso de ser necesario un tercer ayudante a la derecha. Habitualmente se requieren 5 trocares, aunque en función de la dificultad técnica se pueden añadir más siempre respetando el principio de triangulación en laparoscopia (Figura 16). En otros centros la posición de los trocares y del equipo puede variar, pero no los pasos para completar el procedimiento. Algunos autores han descrito su técnica ubicando al cirujano principal a la derecha de la paciente [553,554] y otros a la izquierda [549].

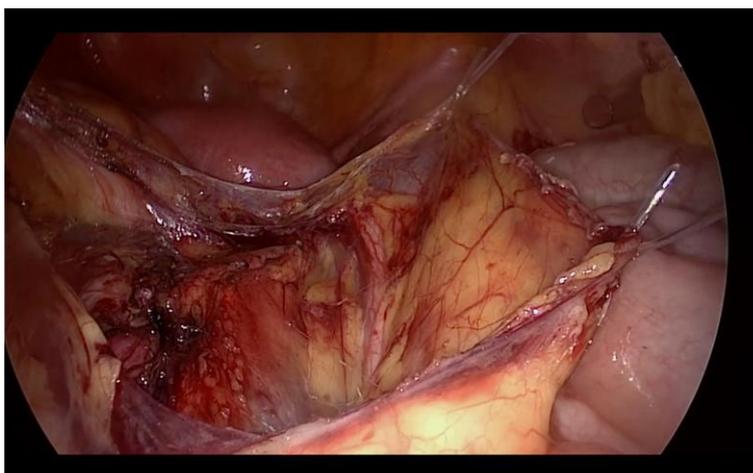
**Figura 16. Posición de los trocares para la LPAL transperitoneal**



Las incisiones de los trocares aparecen en orden secuencial (1) trocar umbilical de 10 mm para la óptica, (2) y (4) trocares de 5mm situados 3 cm superior y medial a cada espina iliaca anterosuperior, (3) trocar suprapúbico de 10 mm para la óptica, (5) trocar accesorio de 5 mm.

En casos de pacientes con importante obesidad, la abundante grasa intraabdominal puede empeorar la visualización del campo quirúrgico. En esta técnica, la suspensión de las hojas laterales del peritoneo parietal posterior ayuda a limitar la caída reiterada del intestino en el campo operatorio (Figura 17) [553].

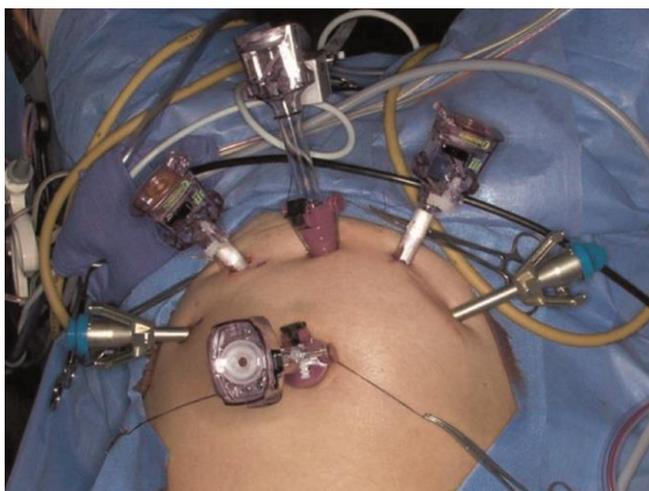
**Figura 17. Suspensión del peritoneo en la LPAL transperitoneal**



Suspensión del peritoneo parietal mediante el dispositivo T\*lift™ durante una LPAL transperitoneal. Nótese como las asas intestinales quedan aisladas por fuera del campo quirúrgico. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

El uso del acceso transperitoneal también se ha llevado a cabo mediante asistencia robótica. En las primeras técnicas descritas se posicionó el robot entre las piernas de la paciente para el procedimiento pélvico y aórtico (conocido como *single center-docking* en inglés) con buenos resultados quirúrgicos [483,555,556]. Sin embargo, el acceso a los ganglios supramesentéricos es difícil mediante esta técnica. Por esto, en 2010 Magriña et ál. [557], estudiaron las diferentes posibilidades de posicionamiento del robot en cadáveres, para facilitar la disección de todos los ganglios aórticos. En su estudio describieron la técnica del doble acoplamiento o doble *docking*, que consistía en girar la mesa operatoria 180° sin necesidad de mover el robot. De esta manera para el procedimiento pélvico se acoplaba el robot entre las piernas de la paciente, y para la intervención abdominal y paraaórtica se acoplaba desde en la cabecera de la misma. Esta técnica facilitaba en gran medida el acceso a los ganglios infrarrenales y el tiempo promedio para dicho giro fue de 8.8 minutos (rango (7–17 min.)). Los autores describieron la utilización de un total de 6 trocares: uno de 12 mm para la óptica robótica, tres para los instrumentos robóticos, y dos accesorios para el asistente. Estos dos últimos se utilizaban para separar el intestino del campo quirúrgico con un retractor en abanico (trocar izquierdo), y para la succión/irrigación del campo operatorio o sellamiento de vasos (trocar derecho) (Figura 18). Durante la intervención abdominal y paraaórtica dicho asistente se situaba entre las piernas de la paciente.

**Figura 18. Posición de los trocares para la LPAL transperitoneal asistida por robot**



Ver texto para explicación y detalles. Modificado de [557]. Reproducido con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.

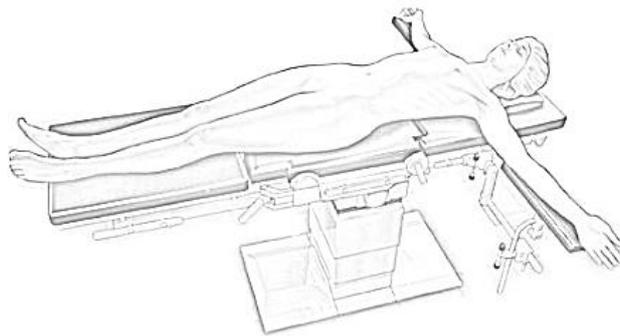
Ponce et ál. también estudiaron esta técnica con resultados similares, aunque requirieron un mayor tiempo para realizar el giro por dificultades técnicas asociadas al material anestésico (media 14.6 min., rango: 5–30 min.) [558]. Sin embargo, con la aparición de nuevos modelos de robot como el Da Vinci® Xi que tiene brazos giratorios se puede evitar el giro de la mesa operatoria y así disminuir el tiempo operatorio y anestésico. Una alternativa al doble *docking* con giro de la mesa operatoria, es el doble *docking* derecho que no requiere giro de la mesa. En esta última se acopla el robot desde el hombro derecho de la paciente para el procedimiento aórtico, y desde la pierna derecha para la linfadenectomía pélvica. Un grupo francés publicó recientemente sus resultados utilizando esta técnica con buenos desenlaces quirúrgicos [559]. En nuestra unidad utilizamos esta última técnica, en la que se moviliza el robot en lugar de la mesa operatoria con buenos tiempos de *docking* y sin aumento en las complicaciones anestésicas ni quirúrgicas.

#### *1.3.3.4. El acceso extraperitoneal*

Aunque desde la década de los setenta ya se había descrito [560], la técnica extraperitoneal se abandonó durante casi veinte años hasta que se describió su uso mediante laparoscopia. En 1995 y 1996 el primer abordaje extraperitoneal laparoscópico para la linfadenectomía en ginecología oncológica fue descrito por los pioneros de esta técnica: Vasilev, McGonigle y Dargent. Ellos describieron una técnica innovadora que permitía acceder a los ganglios aórticos desde el lado izquierdo [561,562]. La principal diferencia de esta técnica frente a la “clásica” transperitoneal es que se accede al espacio retroperitoneal directamente. De esta manera, el contenido de la cavidad peritoneal—y en especial las asas intestinales— se encuentran fuera del campo operatorio. La paciente se debe colocar en decúbito supino con

el brazo izquierdo o los dos brazos abiertos y perpendiculares al tronco (Figura 19), en contraste con la posición de litotomía requerida para el acceso transperitoneal. Además, no requiere de posición de Trendelenburg, disminuyendo así las complicaciones asociadas a esta postura.

**Figura 19. Posición de la paciente para la LPAL extraperitoneal**



---

Modificado de [563]. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

Por norma general, previo al procedimiento extraperitoneal, siempre se realiza una laparoscopia convencional (transperitoneal) para evaluar la cavidad peritoneal y descartar cualquier contraindicación (p. ej. carcinomatosis peritoneal).

A diferencia de la LPAL transperitoneal, en esta técnica los dos cirujanos se posicionan a la izquierda de la paciente y trabajan en una posición más ergonómica (Figura 20 y Figura 21). Habitualmente solo se requiere de un ayudante quirúrgico para llevar a cabo el procedimiento y por consiguiente se utilizan menos incisiones para los trocares.

En su técnica original, tras realizar una incisión justo por debajo del reborde costal izquierdo, Vasilev y McGonigle utilizaban un balón con 500–1000 mL de aire que creaba el espacio retroperitoneal previo a la introducción de los trocares (Figura 22) [561]. Posteriormente colocaban un trocar de 10 mm y dos trocares de 5 mm adicionales a la óptica para el procedimiento.

**Figura 20. Disposición esquemática del quirófano en la LPAL extraperitoneal**



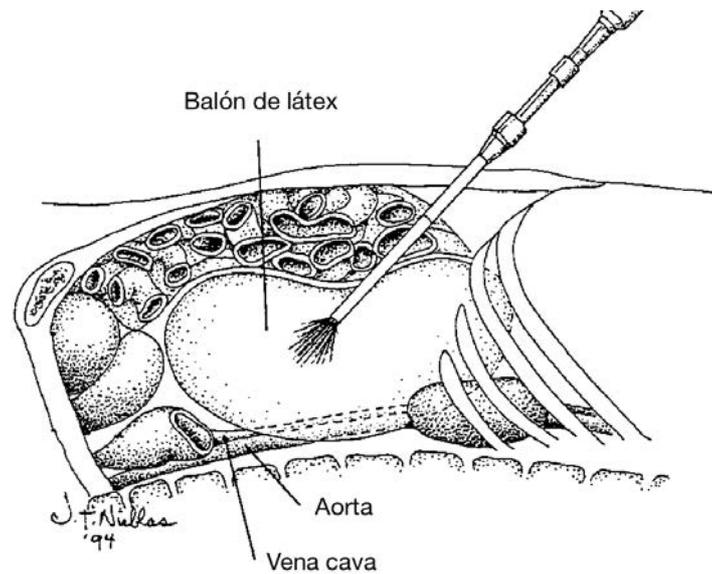
Modificado de [563]. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

**Figura 21. Posición de los cirujanos en la LPAL extraperitoneal**



En esta técnica los cirujanos trabajan en una posición más cómoda y ergonómica, uno al lado del otro, *side-by-side*. Fotografías cortesía de B. Díaz-Feijoo y A. Gil-Moreno.

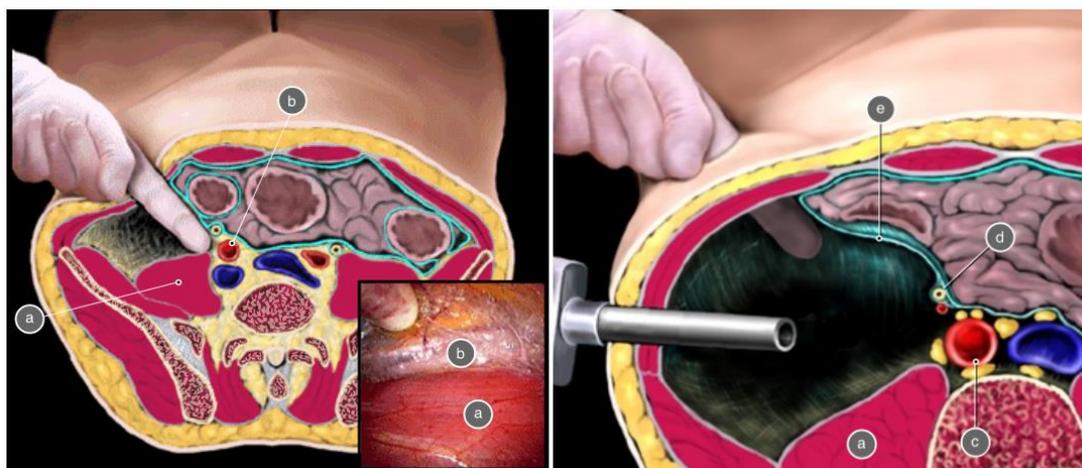
**Figura 22. Técnica para la LPAL extraperitoneal descrita por Vasilev y McGonigle**



Nótese como los intestinos se encuentran en la cavidad peritoneal, rechazada ventralmente, y por fuera del campo quirúrgico. Ver texto para explicación. Modificado de [561]. Reproducido con permiso de Elsevier.

En cambio, Dargent realiza una incisión de 15 mm 3 cm medial a la espina iliaca anterosuperior izquierda y procede a la disección digital roma con el índice para crear el espacio retroperitoneal inicial. Este paso se realiza siempre bajo la cuidadosa supervisión laparoscópica transperitoneal simultánea [564]. Esta disección debe alcanzar el musculo psoas iliaco cranealmente y la cresta iliaca lateralmente. Posteriormente se inserta un trocar de 10 mm por la incisión previa y se insufla el retroperitoneo (o preperitoneo) mientras se desinfla simultáneamente la cavidad peritoneal. Leblanc y Querleu han descrito una pequeña modificación de esa técnica: tras la disección digital, insertan el primer trocar guiándose por la palpación utilizando el mismo dedo índice. El trocar es insertado en un punto medio entre la 11ª costilla y la cresta iliaca sobre la línea axilar media (Figura 23). Una vez insuflado el CO<sub>2</sub> se obtiene una visión parcial de la anatomía retroperitoneal y se debe proceder a la disección del espacio.

**Figura 23. Creación del espacio extraperitoneal: técnica francesa**



*Izquierda:* disección digital del espacio inicial desde la incisión cerca de la espina iliaca. *Derecha:* insuflación extraperitoneal desde la incisión del primer trocar (ver texto). (a) músculo psoas iliaco, (b) arteria iliaca común izquierda, (c) aorta, (d) uréter, (e) peritoneo parietal. Modificado de [563]. Reproducido con permiso de WebSurg® IRCAD®. Copyright © 1999–2018.

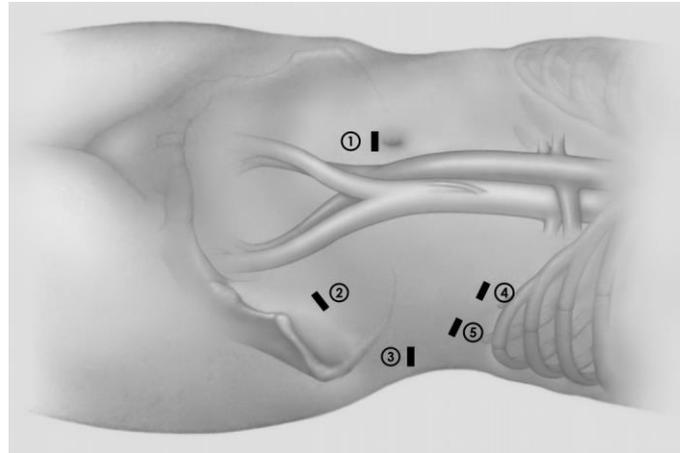
Nuestro equipo ha descrito una modificación de la técnica extraperitoneal [565], en donde en lugar de utilizar un balón o el dedo del cirujano, se inserta directamente el trocar y se consigue la creación del espacio retroperitoneal mediante la insuflación de CO<sub>2</sub> a una presión de 12 mm Hg. Mediante nuestra técnica es posible insertar el segundo trocar lateral de forma segura además de ayudar a disminuir el tiempo operatorio. En nuestra unidad habitualmente utilizamos una disposición de los trocates similar a la descrita por Querleu y nunca se han requerido más de cinco (contando el umbilical para la inspección intraperitoneal inicial) (Figura 24). Posteriormente se disecan las estructuras anatómicas siguiendo las referencias para completar la linfadenectomía paraaórtica (Recuadro 2).

Esta aproximación desde el lado izquierdo parece quirúrgicamente y anatómicamente más lógica dado que el 70–80% del tejido ganglionar aórtico se halla en el lado izquierdo [564–567]. Precisamente, un estudio alemán encontró que solo el 3.9% de las metástasis ganglionares aórticas se situaban en el lado derecho (latero-cavas) [568].

El abordaje laparoscópico extraperitoneal tiene varias ventajas en comparación con el transperitoneal: disminuye el riesgo de lesiones intestinales, reduce la formación de adherencias (que se asocia a mayor toxicidad si se administra radioterapia a los campos aórticos), y además, el antecedente de cirugía abdominal previa no parece afectar a su éxito [569–571]. En aquellos casos en los que se realiza una segunda cirugía de estadificación, se debe esperar 3–4 semanas a que la integridad peritoneal se haya reestablecido para poder realizar el abordaje extraperitoneal sin riesgo de fugas de gas.

La principal desventaja de esta técnica es el fracaso de la misma por la fuga de CO<sub>2</sub> provocada por una rotura inadvertida del peritoneo (Figura 25). No obstante, en esta situación se puede convertir a la técnica transperitoneal sin ser necesaria una laparotomía.

**Figura 24. Posición de los trocares para la LPAL extraperitoneal**



Las incisiones de los trocares aparecen en orden secuencial (1) trocar umbilical de 10 mm para la óptica (inspección intraperitoneal inicial), (2) trocar de 10 mm para la óptica situado 3 cm medial y superior a la espina iliaca anterosuperior, (3) trocar de 5mm en flanco izquierdo sobre la línea axilar media, (4) trocar de 5 mm para la óptica, (5) trocar accesorio de 5 mm (opcional). Modificado de [468]. Reproducido con permiso de Elsevier.

---

**Figura 25. Perforación accidental del peritoneo en una LPAL extraperitoneal**



Los cuatro agujeros visibles corresponden al paso del primer trocar insertado en la técnica extraperitoneal. Se ha perforado inadvertidamente dos veces un pliegue del peritoneo.

---

La curva de aprendizaje necesaria para este procedimiento fue estudiada por Ocelli et ál. en un modelo animal. Dos cirujanos con experiencia en cirugía laparoscópica pero sin entrenamiento en linfadenectomía paraaórtica realizaron las intervenciones [572]. Los datos demostraron que la curva era similar para el acceso extraperitoneal y transperitoneal.

Observaron que los tiempos quirúrgicos, las complicaciones intraoperatorias, y el número de ganglios obtenidos (>15) se estabilizaban tras 10 procedimientos en ambas técnicas.

El abordaje robótico extraperitoneal también ha sido descrito. La técnica es muy similar a la de la laparoscopia convencional y varios autores han descrito sus resultados mediante este abordaje. En 2009 Magriña et ál. describieron su técnica de posicionamiento del robot y de los trocares para llevar a cabo la linfadenectomía [526] (Figura 26). En la técnica descrita el robot se posiciona a la derecha del torso de la paciente con una angulación caudal de 15°. En nuestra unidad utilizamos una técnica similar, pero acopando el robot desde el hombro derecho de la paciente, con la que hemos obtenido buenos resultados, similares a los conseguidos mediante laparoscopia convencional extraperitoneal [573]. Otros grupos han publicado buenos resultados utilizando la técnica extraperitoneal robótica [574,575].

**Figura 26. Posición de los trocares para la LPAL extraperitoneal asistida por robot según Magriña et ál.**



Los números señalan las incisiones de los trocares en orden: (1) trocar robótico de 8 mm a 3 cm medialmente de la espina iliaca anterosuperior, (2) óptica robótica (12 mm), 10 cm craneal y lateral al trocar previo, sobre la línea axilar posterior, (3) trocar robótico de 8 mm debajo del reborde costal izquierdo, (4) trocar para el asistente (5 mm) que posteriormente se cambió de posición entre los trocares 2 y 3. Modificado de [526]. Reproducido con permiso de Elsevier.

La relativa corta vida de la técnica extraperitoneal hace que todavía no forme parte de la estadificación quirúrgica estándar del cáncer de endometrio y ovario. Aunque sí es ampliamente utilizada en cáncer de cérvix, dados sus buenos resultados [565,569,571,576,577].

Hasta la fecha de publicación de los resultados del presente trabajo [578] no se había publicado ningún ensayo clínico aleatorizado prospectivo que comparara la LPAL

transperitoneal con la extraperitoneal. Actualmente, hay 5 estudios retrospectivos y un metaanálisis publicados que comparan estas dos técnicas. Dado que es el objetivo principal del presente trabajo, serán comentados en el capítulo de la discusión (capítulo 6)

#### *1.3.3.5. El ganglio centinela*

Dada la controversia actual respecto a la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio y ovario, en los últimos años ha surgido una alternativa alentadora: la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El término de ganglio centinela fue acuñado por Gould en 1960, y se define como el primer ganglio que recibe el drenaje de un tumor primario, y es el que más probablemente presente metástasis en las neoplasias de diseminación linfática. La técnica de la BSGC, descrita en 1977 por Cabanas, es ampliamente usada en ginecología oncológica dados sus excelentes resultados. Está estandarizada en el manejo actual del cáncer de vulva [579] y de mama [580]. En el cáncer de cérvix, la mayoría de las sociedades científicas reconocen y recomiendan su uso siempre que esté disponible. La SEGO en 2013 lo planteaba como posibilidad dentro de protocolos de estudio [581], la ESGO en 2018 ya recomienda su uso en estadios iniciales, aunque como método único de evaluación ganglionar solo se acepta dentro de protocolos de investigación [582]. En la guía del NCCN aparece como una alternativa en casos estadio I seleccionados [583].

La alternativa del ganglio centinela en el cáncer de endometrio surge como una opción más sensata en medio del todo o nada, evitando el infratratamiento o el sobretatamiento. El beneficio potencial de la BSGC comparado con la linfadenectomía sistemática es múltiple ya que permitiría:

- Evaluar el estado ganglionar con menor morbilidad.
- Detectar “micrometástasis” (indetectables por la técnica convencional).
- Detectar drenajes linfáticos atípicos (ganglios presacos, parametriales, o hipogástricos).

Pese a su prometedora utilidad, desde su inicio la BSGC ha demostrado resultados inconstantes, seguramente por la variabilidad de los estudios y de las diferentes técnicas. Las principales variaciones en cuanto al procedimiento que siguen existiendo, y que dificultan la estandarización de una única técnica, son: la elección del trazador, el lugar de inyección, la dosis, el volumen y el tiempo.

Por definición se podría decir que esta técnica tiene una especificidad prácticamente del 100% (aunque depende del método de diagnóstico que se utilice, es casi imposible tener un falso positivo para metástasis ganglionar). Por ello los estudios se centran en detectar la sensibilidad y la tasa de falsos negativos, sobre todo a nivel bilateral, teniendo en cuenta el drenaje linfático del útero.

Existen tres tipos de trazadores que se han utilizado en el cáncer de endometrio para identificar el ganglio centinela: el tecnecio-99 radiactivo ( $^{99m}\text{Tc}$ ), los colorantes azules (azul de isosulfán o azul de metileno), y más recientemente, el verde de indocianina (ICG, del inglés *indocyanine green*). Este último ha sido el que mejores resultados ha tenido en cuanto a tasas de detección bilateral y a nivel aórtico, por lo que se está convirtiendo en el trazador de elección [584,585]. El ICG requiere para su visualización una cámara especial que detecte la fluorescencia emitida tras ser iluminado con una luz de infrarrojo cercano (NIR, *near infrared*, con una banda espectral de 700 a 1400 nm), y permite una linfografía visible en tiempo real (Figura 27). Otras ventajas de la técnica del ICG comparado con los radiocoloides son: menor dolor con la inyección, mayor rapidez, menor coste y menores efectos adversos [586]. Para la utilización del trazador radioactivo  $^{99m}\text{Tc}$  se necesita la participación de especialistas en medicina nuclear, ya que requiere una inyección preoperatoria (el día antes o la misma mañana de la intervención quirúrgica) y en ocasiones la realización de una linfogramagrafía. No obstante, la utilidad de esta última para la planificación de la cirugía en cáncer de endometrio está aún por demostrar ya que es muy costosa. Una alternativa a la linfogramagrafía es realizar un SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) que permite identificar en una tomografía 3D los ganglios que han captado el  $^{99m}\text{Tc}$ . Posteriormente, se detectan intraoperatoriamente estos ganglios “calientes mediante una sonda gamma. La inyección del colorante azul es la más simple, se realiza en el mismo acto operatorio y no precisa de ningún equipo especial. Sin embargo, parece estar asociado con una baja tasa de mapeo bilateral en comparación con las otras dos técnicas [585,587]. La combinación de más de un agente de inyección también es utilizada por algunos grupos y parece incrementar la tasa de detección [588].

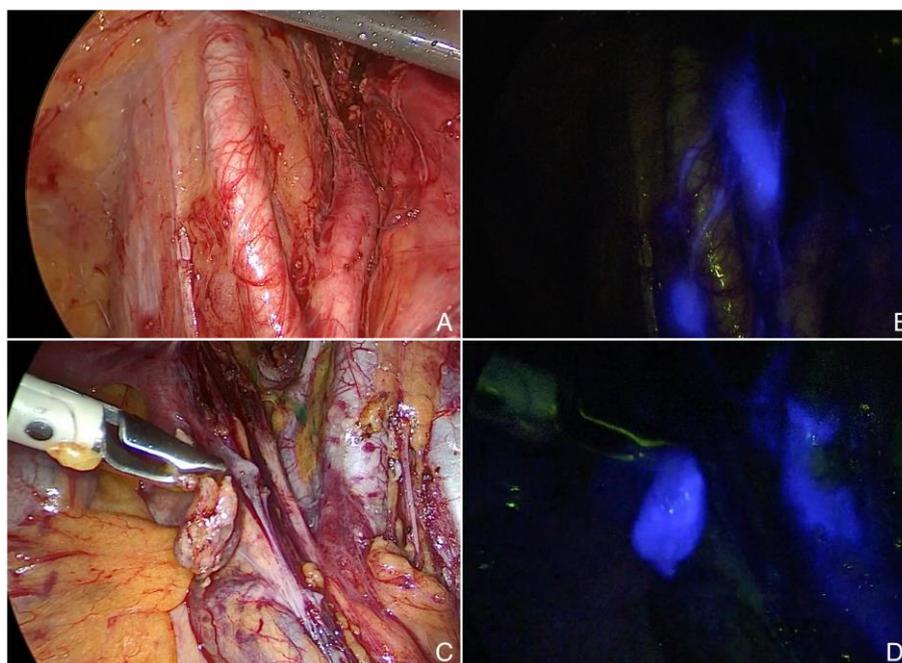
El trazador ideal sería aquel que tuviera: una alta tasa de detección, tasa de falsos negativos cercana a 0, que identificara un número limitado de ganglios, fuera fácil de manejar, de bajo coste, de uso simple y reproducible. Aunque este prototipo no existe, todos los marcadores

actuales son adecuados para la detección del ganglio centinela, y cada uno tiene ventajas y desventajas (Tabla 20).

**Tabla 20. Comparación de trazadores para la BSGC**

Trazador	Ventajas	Desventajas
Azul	Bajo coste, alta disponibilidad, uso intraoperatorio, visible	Bajo rendimiento si obesidad, tiempo limitado, alergias
$^{99m}\text{Tc}$	Buen rendimiento, no afectado por densidad ni color de tejidos	Alto coste, irradiación, manipulación especial, requiere Medicina Nuclear, invisible
ICG	Mejor rendimiento, alta tasa de detección, uso intraoperatorio, visible	Coste elevado por equipamiento especial

**Figura 27. Visualización del ganglio centinela con NIR/ICG**



Imágenes de un vídeo mostrando una BSGC en oncología ginecológica mediante la tecnología OPAL1® de KARL STORZ. A: imagen endoscópica de la arteria iliaca, B: misma imagen en modo NIR/ICG visualizando el ganglio centinela y los vasos linfáticos (linfografía en tiempo real), C: disección del ganglio centinela, D: confirmación de la disección en modo NIR/ICG. Reproducido con permiso. © Dr. Richard Wojdat, Mathilden Hospital, Herford, Germany.

Se han descrito diferentes puntos de inyección del trazador, con resultados diversos, que incluyen cervical, paracervical, miometrial, y miometrial-subseroso. Además, también existen múltiples técnicas para la inyección, a destacar la histeroscópica subendometrial peritumoral [589] y la miometrial guiada por Eco TV (técnica TUMIR) [590]. Estas dos últimas han reportado tasas más altas de detección aórtica en torno al 50%. Sin embargo, presentan menores tasas de detección global y bilateral (pélvica) frente a la inyección cervical. En general todos los estudios coinciden en que la mayor tasa de detección se consigue con el

ICG mediante inyección cervical [586,591–596]. Esto tiene sentido puesto que el cuello uterino se visualiza claramente en la mayoría de pacientes y es casi siempre accesible a pesar de que exista una distorsión importante del cuerpo uterino (por tumores o miomas). Además, los estudios de las vías de diseminación tumoral en el carcinoma de endometrio también apoyan el uso de esta técnica (apartado 1.3.1).

Se han publicado ya 7 metaanálisis sobre el uso de la BSGC en cáncer de endometrio [586,591–596], uno de los cuales compara el ICG con los demás trazadores [586]. Los resultados son cada vez mejores, lo cual parece lógico dada la constante evolución de la técnica y que los estudios son cada vez más homogéneos (Tabla 21).

**Tabla 21. Resumen de los metaanálisis sobre el ganglio centinela en cáncer de endometrio**

Metaanálisis	Muestra (n)	Sensibilidad	Tasa detección general	Tasa detección bilateral	Tasa detección aórtica
<b>Kang 2011</b>	1101	93 (87–100)	78 (73–84)	61 (20–81)	–
<b>Ansari 2013</b>	2071	89 (83–93)	77.8 (73.5–81.5)	–	–
<b>Bodurtha 2017</b>	4915	96 (91–98)	81 (77–84)	50 (44–56)	17 (11–23)
<b>Lin 2017</b>	2236	91 (87–95)	83 (80–86)	56 (48–64)	–
<b>How 2018</b>	5348	94 (91–96)	87 (84–89)	61 (56–66)	6 (3–9)
<b>Wang 2018</b>	389 <sup>a</sup>	96 (95–98)	96 (95–98)	73 (69–77)	–

Todos los valores excepto el tamaño de la muestra son porcentajes (%), con su correspondiente intervalo de confianza (95% CI). (a) incluyó solo casos de BSGC por laparoscopia. Ver texto para referencias.

En el metaanálisis que comparó el ICG con los demás trazadores se encontró que la tasa de detección global y bilateral es casi un 30% mayor con el ICG que con la tinción con azul [586].

En un estudio prospectivo de 188 pacientes, Geppert et ál. describieron los resultados de su técnica, demostrando la menor morbilidad de la BSGC frente a la linfadenectomía. No tuvieron ninguna complicación intraoperatoria en los casos de BSGC, y dichos casos requirieron de media 91 minutos menos de tiempo operatorio frente a la linfadenectomía sistemática. Además, las pacientes del grupo de ganglio centinela presentaron una tasa de linfedema 14 veces menor que aquellas sometidas a una linfadenectomía pélvica y paraaórtica (1.3% vs 18.1%,  $p = 0.0003$ ).

Aunque la BSGC parece más sencilla que la linfadenectomía sistemática, se ha estudiado su curva de aprendizaje y no dista mucho de aquella de la LPAL. Un estudio estimó que se

requieren 30 casos para conseguir una detección fiable [597], de manera que esta técnica también debe ser realizada por ginecólogos oncólogos con el entrenamiento adecuado.

Un nuevo concepto que surgió mediante el uso de la BSGC fue el de la enfermedad metastásica de bajo volumen. Esto permitió establecer una ultraestadificación (*ultrastaging* en inglés) gracias a un análisis más profundo del ganglio. La ultraestadificación se puede realizar haciendo cortes adicionales para una evaluación más extensa con la tinción habitual de hematoxilina-eosina (H-E), técnicas de IHQ, o técnicas moleculares. Así pues, se clasifican las metástasis según su tamaño:

- Macrometástasis: tumores > 2 mm.
- Micrometástasis: tumores entre 0.2 y 2 mm.
- Células tumorales aisladas: (ITC, del inglés *Isolated Tumor Cells*) grupos o *clusters* de células tumorales individuales que miden  $\leq 0.2$  mm.

Aunque no existen guías de consenso en patología ginecológica, el protocolo del Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC, centro pionero en la técnica del ganglio centinela en carcinoma de endometrio) es el más utilizado [598]. En general, la técnica consiste en realizar cortes adicionales si la tinción inicial de H-E para el ganglio centinela es negativa. Los nuevos cortes se tiñen con H-E y con tinción de IHQ para citoqueratinas. Una alternativa más reciente a esta técnica es la detección molecular de las metástasis mediante el método OSNA (*One-Step Nucleic Acid Amplification*). Para este procedimiento se divide en dos la muestra obtenida del ganglio centinela, una será valorada por la tinción habitual de H-E y la otra se procesa para ser lisada y analizada en la máquina de OSNA. Este sistema permite la rápida identificación de citoqueratina 19 (CK19) mediante la detección de mRNA por amplificación y transcripción reversa [599,600]. El resultado se clasifica según la cantidad de copias de mRNA de CK19 detectadas:

- Macrometástasis:  $\geq 5000$  copias/ $\mu$ L.
- Micrometástasis: 250–4999 copias/ $\mu$ L.
- Negativo: < 250 copias/ $\mu$ L.
- ITC: elevación tardía e inferior a 250 copias/ $\mu$ L.

El método OSNA está pendiente de ser validado en series prospectivas grandes como el estudio ENDO-OSNA en España, de manera que su uso sigue reservado a ensayos clínicos.

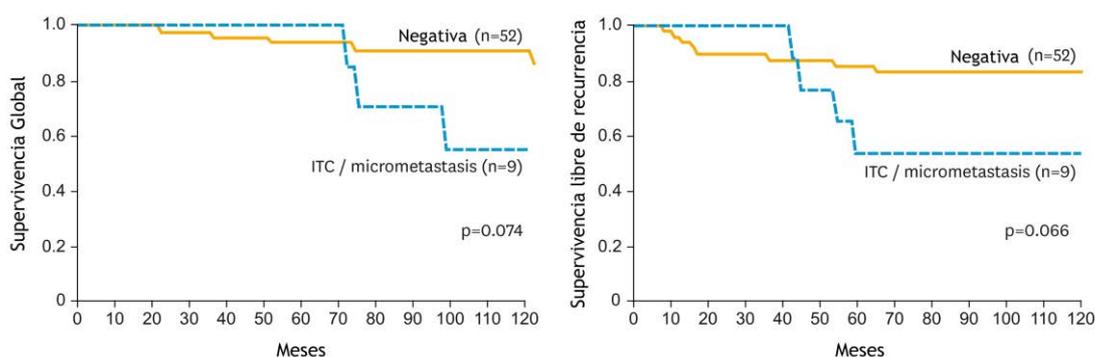
Varios estudios prospectivos han identificado mediante ultraestadificación un porcentaje significativo de metástasis de bajo volumen, incluso en pacientes de bajo riesgo, en las que la

linfadenectomía sin duda podría haber sido omitida [601]. En una serie de 990 pacientes de 7 estudios, un 39% de ellas presentaron metástasis únicamente detectadas por ultraestadificación (19% micrometástasis y 19% ITC) [587]. También, en el estudio multicéntrico prospectivo francés SENTI-ENDO [602], los investigadores encontraron que gracias a la ultraestadificación mediante IHQ se consiguió detectar la invasión ganglionar en el 47% de las pacientes, cosa que no hubiera sido posible mediante la técnica habitual (H-E). De esta forma reestadificaron a un riesgo mayor el 11% de los casos de bajo riesgo y el 15% de los casos de riesgo intermedio.

Aunque en otros tipos de cáncer tiene un valor pronóstico, actualmente la importancia clínica de estas metástasis de bajo volumen es desconocida, así como cuál es el tratamiento postquirúrgico óptimo de las pacientes con estos hallazgos. El impacto de dicha técnica en la supervivencia ha sido poco estudiado, pero hay resultados preliminares que apoyan la realización de la BSGC. En este aspecto, St. Clair et ál. describieron en una serie retrospectiva (n=844) los resultados de 91 pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen tratadas en el MSKCC [603]. Se administró tratamiento adyuvante, incluyendo QT, a más de un 80% de estas pacientes, por lo cual los autores no pudieron extraer conclusiones sobre la historia natural de la enfermedad ganglionar de bajo volumen sin tratar. Sin embargo, la supervivencia libre de progresión a 3 años para las pacientes con ITC o micrometástasis fue del 86%, frente al 71% para aquellas con macrometástasis ( $p = 0.001$ ). Esto sugiere que las pacientes con enfermedad ganglionar de bajo volumen pueden comportarse como un grupo de pronóstico algo mejor que las pacientes con enfermedad ganglionar franca. Otro estudio analizó el significado clínico de esta enfermedad metastásica mínima en pacientes con carcinoma endometrial estadio I y II, y halló una incidencia del 15% (9/61) [604]. Todo et ál. demostraron tras un análisis por regresión logística que la presencia de ITC o micrometástasis fue un factor de riesgo independiente para recurrencia extrapélvica (HR 17.9; 95% CI, 1.4–232.2). Además, encontraron que las tasas de SG y SLE a 8 años fueron > 20% menores que las de las pacientes sin afectación ganglionar (SG, 71.4% vs. 91.9%; SLE, 55.6% vs. 84.0%), aunque esto no fue estadísticamente significativo (Figura 28). Por otra parte, el valor de la enfermedad metastásica de bajo volumen en pacientes de riesgo bajo e intermedio se ha estudiado en la cohorte del estudio francés SENTI-ENDO. Tras una mediana de 50 meses de seguimiento (rango 3–77 meses), los investigadores no observaron ninguna diferencia significativa en términos de recidiva entre las pacientes con ganglio centinela positivo vs. negativo [605].

Una de las evidentes ventajas de la BSGC es que podría disminuir el número de linfadenectomías. Precisamente, un estudio reciente demostró como, en pacientes con carcinoma endometrial de riesgo intermedio-alto, la implementación de la técnica disminuyó en un 50% el número de linfadenectomías sistemáticas [606].

**Figura 28. Supervivencia de la enfermedad metastásica de bajo volumen en cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto**



Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el estado ganglionar de 61 pacientes con carcinoma endometrial de riesgo intermedio. Modificado de [604]. Reproducido bajo licencia [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (traducido)

Es cierto que aún quedan muchas preguntas por responder en cuanto al uso de la BSGC en el carcinoma de endometrio: ¿cuál es el impacto en la supervivencia de la enfermedad ganglionar de bajo volumen?, ¿cómo se deben tratar las pacientes con este tipo de afectación ganglionar?, ¿tendría un valor terapéutico la ultraestadificación?, ¿podría la BSGC ayudar a hacer una cirugía selectiva con menor morbilidad?, ¿podría ser válido reseca únicamente los ganglios centinela afectos y omitir la linfadenectomía?

Igualmente, la BSGC no esta exenta de limitaciones: algunos trazadores tienen bajo rendimiento en pacientes obesas, la tasa de detección aórtica es baja para todos los trazadores y sitios de inyección, y hace falta consenso para establecer una técnica estandarizada.

En definitiva, está claro que la BSGC tiene ventajas comparado con la linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de endometrio, tanto en las de bajo riesgo como las de riesgo intermedio o alto. Parece que el mejor rendimiento es en aquellas de riesgo intermedio, que precisamente eran las que más dudas generaban a la hora de decidir si realizar o no una estadificación quirúrgica. Adicionalmente, gracias a la ultraestadificación se puede identificar a las pacientes que a priori tienen bajo riesgo, pero posteriormente recidivan, posiblemente debido a la enfermedad metastásica de bajo volumen.

Es por todo esto que las guías de la NCCN ya incluyen la BSGC en el manejo de tumores estadio I [607] y la SEGO desde 2016 también soporta su uso dentro de protocolos de

investigación [95]. Por todo lo anterior en nuestro centro ya se ha iniciado el protocolo de ganglio centinela en todas las pacientes con cáncer de endometrio en estadio inicial (FIGO I–II).

En pacientes con cáncer de ovario, dado que la diseminación tumoral es diferente, hay muy pocos estudios respecto a la BSGC. Teniendo en cuenta el comportamiento y el tratamiento actual de estos tumores (citorreducción máxima), difícilmente llegará a tener la misma utilidad. No obstante, algunos autores han publicado estudios de viabilidad técnica en pacientes con CEO inicial con resultados aceptables [608–611]. Nyberg et ál. utilizaron una combinación de tinción azul y un radiotrazador inyectado a nivel del ligamento infundibulo-pélvico en 20 pacientes con tumores ováricos. Observaron que la localización del ganglio centinela era en un 60% solo aórtica y en un 30% pélvica y paraaórtica [612]. Kimmig et ál. publicaron sus resultados proponiendo el uso del mapeo linfático con ICG para realizar una linfadenectomía dirigida y así disminuir la morbilidad de la linfadenectomía paraaórtica sistemática [613].

La verdadera utilidad en el CEO parece ser la ayuda técnica para conseguir una cirugía menos agresiva a la hora de hacer una linfadenectomía paraaórtica, aunque el impacto en la supervivencia es desconocido.

En conclusión, la BSGC debería formar parte de las alternativas en el manejo de pacientes seleccionadas con cáncer de endometrio, ya que los resultados de las tasas de detección son similares a los del cáncer de mama y vulva. No obstante, su uso aislado no puede reemplazar aún a la linfadenectomía sistemática dadas sus desventajas. Asimismo, las pacientes deberían ser informadas de las limitaciones y ventajas de la técnica. La reducción de la morbilidad, la tasa de falsos negativos, y el significado clínico de las metástasis de bajo volumen, aún están siendo estudiados. En el CEO su uso todavía es experimental y solo se contempla en ensayos clínicos.



## **2. HIPÓTESIS**

La evolución de la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de endometrio y ovario, junto a la dificultad de la LPAL transperitoneal, hace emerger una nueva técnica para la valoración del compromiso ganglionar aórtico cuyo acceso es extraperitoneal.

La aplicación de esta nueva técnica quirúrgica podría aumentar el número de casos en los que la cirugía mínimamente invasiva sea factible, aumentar el número de ganglios extirpados, y, sobre todo, mejorar la estadificación ganglionar aórtica. También podría disminuir las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, con iguales tasas de supervivencia (SG y SLE).

Así pues, nuestra hipótesis de trabajo es que en pacientes con cáncer de endometrio y ovario que requieren estadificación quirúrgica, la técnica extraperitoneal para la LPAL es diferente a la técnica transperitoneal en términos de número de ganglios obtenidos y resultados quirúrgicos.

### **2.1. Hipótesis nula**

No hay diferencias en el número de ganglios aórticos obtenidos en la LPAL mediante acceso extraperitoneal comparado con el acceso transperitoneal.

### **2.2. Hipótesis alternativa**

La LPAL extraperitoneal obtiene un número diferente de ganglios comparado con el acceso transperitoneal.







### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Primario**

Comparar el recuento ganglionar aórtico, es decir el número de ganglios obtenidos tras la LPAL, mediante la técnica transperitoneal y la extraperitoneal.

#### **3.2. Objetivos Secundarios**

##### **3.2.1. Morbilidad quirúrgica**

- Comparar los resultados quirúrgicos de la técnica extraperitoneal y transperitoneal mediante indicadores de morbilidad indirecta (tiempo operatorio, pérdida hemática, estancia hospitalaria, tasa de conversión quirúrgica y tasa de abandono de la linfadenectomía).
- Comparar la morbilidad directa de la técnica entre los grupos, evaluando las complicaciones quirúrgicas de acuerdo a su presentación (intraoperatoria, postoperatoria precoz o tardía).

##### **3.2.2. Impacto de la vía de abordaje en la morbilidad operatoria**

- Comparar las diferentes variables de morbilidad operatoria según el tipo de abordaje: laparoscopia convencional o asistida por robot.
- Analizar los desenlaces quirúrgicos y la morbilidad según la interacción de las variables: vía de abordaje (laparoscopia convencional y asistida por robot) y vía de acceso (extraperitoneal y transperitoneal).

##### **3.2.3. Impacto de la obesidad en la morbilidad operatoria**

Analizar los resultados quirúrgicos de morbilidad operatoria según las diferentes variables que miden la obesidad.

##### **3.2.4. Supervivencia y mortalidad**

Comparar la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad del grupo extraperitoneal y transperitoneal.







## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (simple o convencional) para comparar los resultados de la técnica extraperitoneal y transperitoneal para la LPAL en pacientes con cáncer de endometrio u ovario.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y Comisión de Proyectos de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron el 23 de noviembre del 2011 con el número de registro PR(AMI)319/2011, cumpliendo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004.

Asimismo, y en cumplimiento de la ley, se han mantenido los datos en un lugar seguro, a los cuales solo tenía acceso el personal investigador y se preservaron en el anonimato todos los datos personales, evitando así la identificación de las pacientes en todo momento.

Previo al inicio del estudio, dado que se trataba de un experimento clínico prospectivo, se decidió publicar el protocolo del estudio en una base de datos pública y de acceso gratuito con el fin de conseguir varios propósitos: cumplir con nuestras obligaciones éticas con la comunidad científica y con las pacientes, disminuir el sesgo de publicación, facilitar información relacionada con el estudio a los investigadores interesados en el tema, y ayudar a los comités institucionales a determinar la idoneidad de los estudios que se realizan. Asimismo, hoy en día el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) requiere que todos los ensayos clínicos sean registrados en repositorios previo a su publicación. Así pues, el protocolo de este estudio fue inscrito y publicado en la base de datos internacional del U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov) con el identificador NCT01810874 (disponible en internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810874>).

Este proyecto fue financiado por una beca del Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III junto con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (EFRD) con el identificador [PI14/1817](#).

## **4.2. Pacientes**

### **4.2.1. Grupos de estudio y criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio y/u ovario a las que se les planificó la realización de una linfadenectomía aórtica laparoscópica o laparoscópica asistida por robot, de acuerdo a los protocolos del hospital, durante el periodo del estudio.

#### *4.2.1.1. Pacientes con cáncer de endometrio*

De acuerdo a nuestros protocolos, las pacientes con cáncer de endometrio con criterios de realización de linfadenectomía aórtica como parte de la estadificación quirúrgica eran todas aquellas que presentaran cualquiera de los siguientes:

- Grado histológico de tipo endometriode mal diferenciado (G3 de la FIGO)
- Tipo histológico de la FIGO de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara o adenoescamoso) en la biopsia endometrial
- Invasión de más del 50% del miometrio en la RM pélvica o Eco TV de estadificación
- Afectación cervical o anexial en la RM pélvica o Eco TV de estadificación
- Posible afectación ganglionar pélvica o aórtica informada por la RM de estadificación

#### *4.2.1.1. Pacientes con cáncer de ovario*

Se incluyeron todas las pacientes remitidas a nuestra unidad con diagnóstico postoperatorio de carcinoma de ovario inicial (estadio FIGO I–II) que requerían una cirugía adicional para completar el tratamiento y la estadificación ganglionar. Se realizó una histerectomía en aquellas pacientes que lo requerían, y una linfadenectomía aórtica laparoscópica a todas ellas.

### **4.2.2. Criterios de exclusión**

Fueron excluidas del estudio aquellas pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico de cáncer de endometrio avanzado según técnicas de imagen (presencia de carcinomatosis, estadio IV o IIIB de la FIGO).
- Presencia de carcinomatosis peritoneal objetivada durante la laparoscopia.
- Antecedente linfadenectomía aórtica previa por otros motivos.
- Administración previa de quimioterapia o radioterapia pélvica y/o aórtica.

- Contraindicación para realizar un abordaje laparoscópico (p.ej. por cardiopatía severa, insuficiencia renal o respiratoria o edad mayor de 80 años).

#### **4.2.3. Procedimiento quirúrgico protocolo de tratamiento**

Todas las cirugías fueron realizadas en los quirófanos del área materno-infantil del Hospital Universitario Vall d'Hebron, y el equipo quirúrgico estuvo formado por 4 especialistas, de la unidad de Ginecología Oncológica, con formación específica y amplia experiencia en cirugía mínimamente invasiva y laparoscopia avanzada.

Los procedimientos quirúrgicos realizados en las pacientes con cáncer de endometrio y ovario se llevaron a cabo siguiendo los protocolos de nuestro centro y a las recomendaciones de la SEGO [95].

A excepción de los casos que requerían una segunda cirugía de reestadificación, en los tumores de endometrio se realizó una histerectomía total con salpingo-ooforectomía y en los casos identificados como de alto riesgo, que cumplían los criterios de inclusión, se realizó una linfadenectomía pélvica y aórtica. En los casos de CEO, todas las pacientes habían sido previamente intervenidas y requerían una cirugía de estadificación completa.

A continuación se describen las técnicas quirúrgicas utilizadas, de acuerdo a las técnicas modificadas de nuestro centro que ya han sido publicadas [526,557,565,573,578], y conforme a las recomendaciones de las principales sociedades científicas [95,114,304,614].

Todas las laparoscopias se realizaron bajo anestesia general e intubación orotraqueal, y ninguna paciente recibió preparación intestinal previo al procedimiento.

En nuestro hospital existe la posibilidad de realizar cirugía mínimamente invasiva con asistencia robótica. La elección del abordaje quirúrgico (laparoscopia convencional o asistida por robot) fue a discreción de cada cirujano principal, teniendo en cuenta las características de cada caso y la dificultad estimada. Además, la utilización del robot estaba sujeta a la disponibilidad del mismo en nuestro hospital, ya que su uso es compartido entre varias especialidades.

Las laparoscopias convencionales se llevaron a cabo con el equipo e instrumental disponible en el quirófano de nuestro centro. El equipo de laparoscopia (torre integrada de videolaparoscopia, cámara de video, fuente de luz, monitor, y la unidad de electrocirugía monopolar y bipolar) y la gran mayoría del instrumental laparoscópico utilizado fue de Storz (KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen). A parte del uso de energía monopolar y bipolar convencional, en algunas cirugías se utilizó instrumental laparoscópico avanzado que podía incluir (según disponibilidad): clips vasculares endoscópicos, selladores de tejido como

LigaSure™ – Valleylab™ (Covidien, Ltd./Medtronic), Enseal® (Ethicon Endo-Surgery, Johnson & Johnson); y también material hemostático como: Floseal®, TachoSil® (Baxter International Inc.), SURGIFLO®, SURGICEL® (Ethicon, Johnson & Johnson). En algunos casos del grupo extraperitoneal se utilizaron trocares con balón del sistema Kii® Balloon Blunt Tip (Applied Medical Resources Corporation, California). Con respecto a las laparoscopias con asistencia robótica, se utilizó el sistema Da Vinci® S (Intuitive Surgical, Inc.) con su instrumental y material correspondiente.

#### *4.2.3.1. Procedimientos de estadificación quirúrgica*

El tratamiento quirúrgico tanto del cáncer de endometrio y de ovario incluyen la realización de varios procedimientos de estadificación. Brevemente, y de acuerdo a las recomendaciones de la SEGO, la intervención quirúrgica debe incluir: histerectomía total extrafascial (se puede contemplar la histerectomía radical en casos seleccionados con el fin de obtener márgenes libres de tumor), anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica, y linfadenectomía aortocava; además de omentectomía y biopsias peritoneales en los tumores de histología no endometriode (tipo II).

En todas las pacientes del presente estudio estaba indicada la realización de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática hasta la vena renal izquierda. En general se realizó la linfadenectomía paraaórtica como primer procedimiento, seguido de la linfadenectomía pélvica y el resto de procedimientos (p.ej. la histerectomía, anexectomía, etc.).

La selección de pacientes tributarias de abordaje mínimamente invasivo se realizó teniendo en cuenta el tamaño del útero, las características y antecedentes de las pacientes, y los resultados del estudio preoperatorio. En casos seleccionados la decisión fue tomada tras discutirlo en el comité multidisciplinar de ginecología oncológica de nuestro hospital.

Para los procedimientos pélvicos, la correcta visualización de la pelvis se facilitó gracias a la colocación de la paciente en posición de Trendelenburg, con 20–35° de inclinación.

Respecto a la linfadenectomía pélvica (Recuadro 1), se realizó hasta el nivel 2 (Figura 8), y los límites respetados fueron: cranealmente la bifurcación de los vasos ilíacos comunes, lateralmente los vasos ilíacos externos y profundamente el nervio obturador. La linfadenectomía incluyó la extirpación de todo el tejido ganglionar y la disección de todos los vasos sanguíneos comprendidos desde la porción media de la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja de la vena iliaca; lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter (siempre identificado y liberado), incluyendo los vasos hipogástricos, y desde la porción anterior de la fosa obturatriz al nervio obturador.

#### 4.2.3.2. *Linfadenectomía paraaórtica laparoscópica*

Las diferentes técnicas existentes para la LPAL han sido descritas previamente (apartado 1.3.3.2).

En todas las pacientes del estudio se realizó inicialmente una laparoscopia diagnóstica (intraperitoneal) para evaluar la cavidad empleando la técnica cerrada de entrada con aguja de Veress, como es habitual en nuestra unidad. Se utilizó una óptica de 10 mm con angulación de 30° para facilitar la visualización del campo quirúrgico. A continuación, tras la aleatorización se realizó una de las dos técnicas del estudio. Independientemente del tipo de acceso, se completó la linfadenectomía sistemática (Recuadro 2) hasta el nivel 4 (Figura 8).

##### 4.2.3.2.1. *Técnica transperitoneal:*

Las pacientes aleatorizadas al acceso transperitoneal fueron colocadas en posición de litotomía, y tras la inducción anestésica se procedió a realizar la laparoscopia diagnóstica. Se utilizaron 2–3 trocares accesorios de 5 mm ubicados en el límite superior de ambas fosas ilíacas, y un trocar de 11 mm suprapúbico para la óptica. El cirujano principal se situó entre las piernas de la paciente (Figura 15) y el uso de trocares adicionales, según la dificultad técnica o las necesidades ergonómicas de los cirujanos, se dejó a discreción de cada equipo quirúrgico. En todos los casos se requirieron dos asistentes quirúrgicos. Para la linfadenectomía se realizó una incisión en el peritoneo posterior en la base del mesenterio del intestino delgado, entre la porción superior de la arteria iliaca común derecha y la bifurcación de la aorta. Se continuó con la disección cuidadosa hasta exponer todo el tejido linfograso hasta la vena renal izquierda. Una vez expuesto el campo operatorio e identificadas las diferentes estructuras anatómicas de referencia, se realizó una disección ganglionar sistemática desde la porción media de las arterias ilíacas comunes hasta la vena renal izquierda, incluyendo todos los grupos ganglionares necesarios: precavos, laterocavos, interaortocavos, preaórticos, y lateroaórticos.

##### 4.2.3.2.2. *Técnica extraperitoneal:*

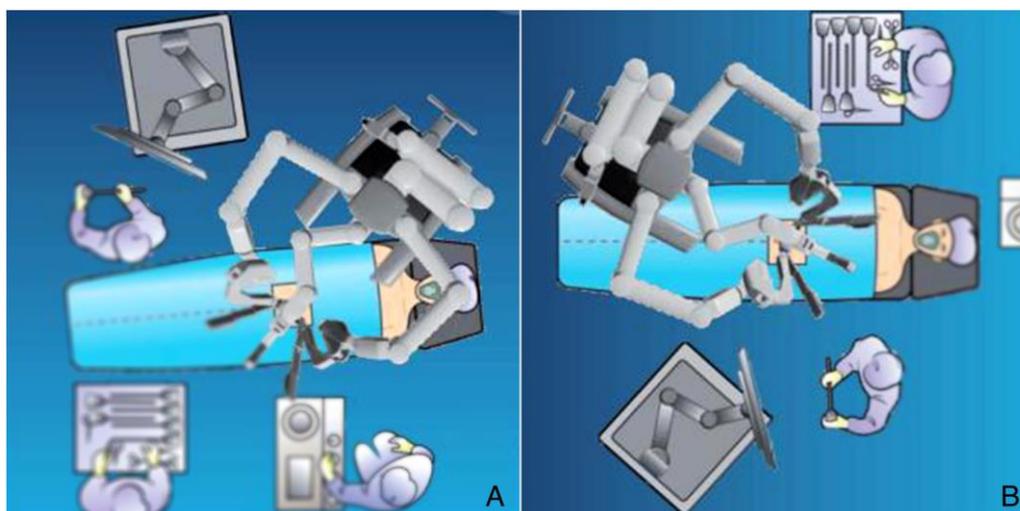
Las pacientes aleatorizadas al acceso extraperitoneal fueron colocadas en decúbito supino o litotomía (si requerían histerectomía), y tras la inducción anestésica se procedió a realizar la laparoscopia diagnóstica. La disposición del quirófano es la misma presentada en la Figura 20. Para el acceso al retroperitoneo se utilizó la técnica modificada de nuestro centro [565]. A diferencia de la técnica original, la disección del espacio retroperitoneal inicial se realiza mediante la insuflación de CO<sub>2</sub> a una presión de 12 mm Hg a través del primer trocar. El

resto del procedimiento es el mismo que ya fue descrito por Querleu (apartado 1.3.3.4). al igual que para el acceso transperitoneal, se completó la disección sistemática hasta la vena renal izquierda, incluyendo todos los grupos ganglionares (precavos, laterocavos, interaortocavos, preaórticos, y lateroaórticos). Al finalizar la disección de los ganglios paraaórticos, dado que todas las pacientes se someterían a una linfadenectomía pélvica transperitoneal, no fue necesario realizar una marsupialización peritoneal (habitual en cáncer de cérvix para disminuir la probabilidad de formación de linfocele).

#### 4.2.3.2.3. *Técnica con asistencia robótica:*

Para las pacientes aleatorizadas al acceso transperitoneal, el procedimiento sigue los mismos pasos que la laparoscopia convencional, pero se requieren de pasos adicionales para la colocación del robot. Se utilizó la técnica de doble *docking* sin necesidad de mover a la paciente, similar a la descrita por un grupo francés [615]. En nuestro centro el acoplamiento inicial para la LPAL se realizó desde el lado derecho de la paciente (Figura 29). Para ello se inició con la linfadenectomía paraaórtica y la omentectomía (en los casos que lo requerían), con el robot ubicado de forma oblicua sobre el hombro derecho de la paciente y el asistente quirúrgico entre las piernas de ésta. A continuación, se reposicionó el robot al lado de la pierna derecha de la paciente para proseguir con la linfadenectomía pélvica y demás procedimientos. El posicionamiento de los trocares fue similar al de la laparoscopia convencional para el acceso transperitoneal, exceptuando el uso de un trocar de 12 mm suprapúbico para la óptica y de trocares de 8 mm para los 2–3 brazos robóticos. Únicamente se precisó de un ayudante para el procedimiento robótico.

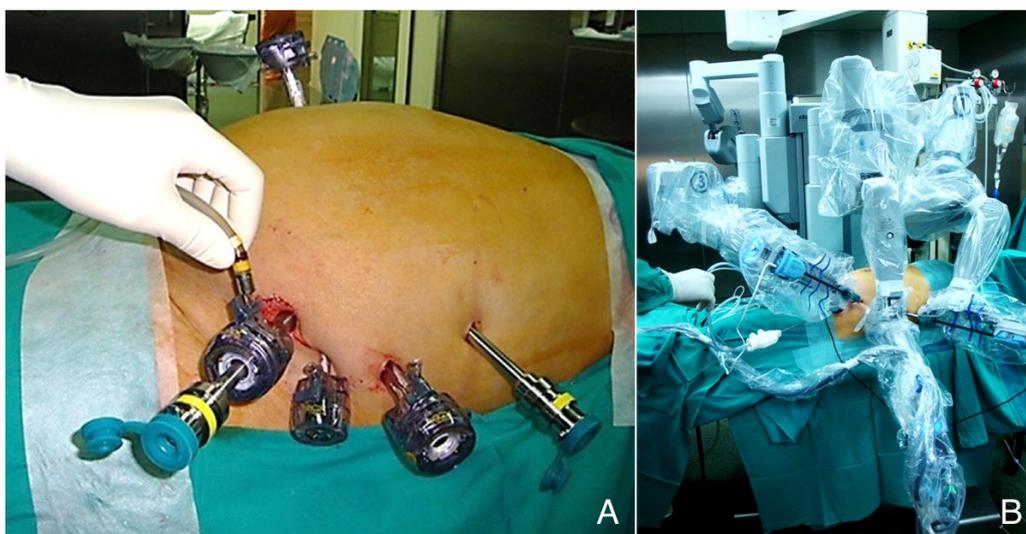
**Figura 29. Posición del robot para el doble docking**



(A) posición para la LPAL transperitoneal (B) posición para el procedimiento pélvico. Referencia [615]. Reproducido con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.

Por otra parte, en los casos del grupo extraperitoneal con asistencia robótica, se utilizó la técnica de *docking* descrita en otra publicación de nuestro centro [573]. Estos casos también requerían de una disposición diferente del quirófano para completar el procedimiento. El abordaje es similar al extraperitoneal convencional: tras realizar la laparoscopia para evaluar la cavidad peritoneal, se realizó una incisión de 2 cm craneal y medialmente a la espina iliaca izquierda. Se accedió al espacio retroperitoneal directamente con el trocar y con ayuda del insuflador, igual que en la técnica laparoscópica convencional, con visualización directa intraperitoneal. Luego se introdujo una óptica de 30° a través de un trocar de 12 mm (correspondiente al sistema Da Vinci® S) en la misma incisión. Una vez en el espacio retroperitoneal, bajo visión directa se introdujeron los trocates necesarios para los puertos de trabajo: uno de 8 mm para un brazo robótico por debajo de la 11ª costilla, uno de 12 mm para otro brazo robótico en el punto equidistante entre la 11ª costilla y la espina iliaca, y un último trocar accesorio en la línea axilar media para asistir con la tracción peritoneal ventral, la succión/irrigación (Figura 30). Se “telescopó” el trocar de 12 mm de la espina iliaca izquierda para convertirlo en un brazo de 8 mm (introduciendo el trocar de menor calibre dentro del mayor), y el trocar de 12 mm adicional fue para colocar la óptica en el brazo central del modelo Da Vinci® S.

**Figura 30. Disposición de los trocares y del robot para la LPAL extraperitoneal**



(A) Disposición de los trocares previo a la colocación de los brazos robóticos. El primer trocar de la izquierda está “telescopado” (ver texto para explicación) (B) Disposición de los brazos robóticos para la LPAL extraperitoneal. Modificado de [573]. Reproducido con permiso de Elsevier.

Para finalizar todas las intervenciones el procedimiento habitualmente fue el mismo. La pieza quirúrgica de los ganglios linfáticos fue embolsada endoscópicamente y se extrajo vía vaginal en los casos con histerectomía, o por el orificio de mayor tamaño en la pared abdominal en el resto de casos, siempre bajo visión endoscópica directa.

Los ganglios aórticos fueron separados durante la cirugía. Se dividieron en ganglios supramesentéricos e inframesentéricos para su estudio anatomopatológico de forma separada. Los ganglios pélvicos se identificaron por lateralidad y se enviaron por separado. Finalmente, se irrigaron con solución de povidona yodada al 10% todos los puertos de acceso de los trocares (para evitar las metástasis de los puertos de trabajo o *port-site metastasis*). Se suturaron las incisiones de trocares  $\geq 10$  mm en dos planos (cierre de fascia/aponeurosis y piel) con sutura absorbible de poliglactina (910) VYCRIL™ 0–0 (Ethicon, Johnson & Johnson Medical N.V., Belgium). El cierre de las heridas quirúrgicas en piel se hizo con grapas o bien con una sutura irreabsorbible (2–0).

#### 4.2.3.3. Tratamiento adyuvante

La elección del tratamiento adyuvante fue decidida tras discutir cada caso en el comité multidisciplinar de Ginecología Oncológica de nuestro hospital. En dicho comité se contaba con la presencia de especialistas en medicina nuclear, radiología, anatomía patológica, oncología médica y ginecología oncológica.

Las pautas de quimioterapia y los diferentes tipos de radioterapia (pélvica externa y braquiterapia) se realizaron de acuerdo a los protocolos de nuestro hospital y siguiendo las

recomendaciones de las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).

#### 4.2.4. Consentimiento y Aleatorización

Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron previamente informadas y firmaron el documento de consentimiento informado (Anexo 1: consentimiento informado), de manera obligatoria, y antes de ser asignadas a uno de los dos grupos al azar: transperitoneal o extraperitoneal. Previo a la aleatorización, se evaluó la elegibilidad de cada una de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente.

La aleatorización se realizó mediante el método de reducción al mínimo de Pocock y Simon [616] con una distribución equitativa entre los dos grupos de tratamiento.

En cuanto al abandono del estudio, las pacientes fueron informadas que podrían optar voluntariamente por retirarse en cualquier momento, por cualquier motivo y que esto no afectaría a su atención médica.

El último estado de la enfermedad conocido de estas pacientes sería informado con los resultados del estudio.

Las siguientes son las circunstancias que fueron definidas previamente para especificar el motivo de la retirada de una paciente del estudio:

- Estudio Completo / Acabado
- Muerte
- Abandono Voluntario
- No puede volver
- No quiere volver
- Enfermedades intercurrentes
- Traslado a otra área
- Pérdida de seguimiento
- Otros

Si una paciente se trasladaba a otra área geográfica, que implicaba un cambio de médico, se harían los intentos razonables para localizar y pedir cooperación a este médico para completar el seguimiento.

En algunos casos, abandonar el seguimiento del estudio constituye una interrupción del tratamiento. En estos casos, el personal del estudio solicitaría el permiso de las pacientes para continuar el seguimiento de su estado (recidiva, supervivencia, toxicidad, etc.) a través de

registros de pacientes, ya que es un componente crucial del estudio para el que se obtuvo el consentimiento.

### **4.3. Variables del estudio**

#### **4.3.1. Variables descriptivas**

##### *4.3.1.1. Variables clínicas*

Edad: años cumplidos el día de la cirugía.

Antecedentes de interés: historia de cirugías abdomino-pélvicas previas.

Comorbilidad: la comorbilidad se entiende como un factor de riesgo para complicaciones perioperatorias. Al tratarse de pacientes oncológicas, se optó por medir la comorbilidad mediante un índice de comorbilidad perioperatorio predefinido y validado que permitiera evaluarlo de la manera más objetiva posible. Se utilizó para ello el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad o AAC (del inglés, *Age Adjusted Comorbidity index*) [617,618] (Tabla 22).

**Tabla 22. Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (AAC)**

Puntuación	Condición de comorbilidad
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) Enfermedad vascular cerebral Enfermedad vascular periférica Demencia EPOC Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad por úlcera péptica Enfermedad hepática leve Edad (>40, +1 cada 10 años) <sup>1</sup>
2	Diabetes Hemiplejia Enfermedad renal moderada/severa Diabetes con daño de órgano diana Cualquier tumor sólido Leucemia o linfoma
3	Enfermedad hepática severa
6	Tumor sólido metastásico SIDA

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida  
 (1) por encima de 40 años, por cada década se añade un punto (1 punto para el grupo etario de 41–50, 2 puntos para el grupo etario de 51–60, 3 puntos para el grupo etario de 61–70 y 4 puntos para las personas mayores de 71 años)

#### 4.3.1.2. Variables histopatológicas

Estadio FIGO: en el caso del cáncer de endometrio se utilizó la clasificación actualizada de 2012 [304]. En el caso del cáncer de ovario, a pesar de haberse publicado la última revisión con cambios en la clasificación que entraron en vigor en enero del 2014 [204], se utilizó la de 1988 [619] dado que el estudio inició en 2012 cuando aún estaba en vigor la clasificación previa (**Anexo 2: Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (2009)**).

Grado histológico del tumor: evaluado en el estudio anatomopatológico postoperatoriamente, se clasificó según los grados de la FIGO [346]. Según el tipo de neoplasia se definen 3 grados (G):

- 1) *Adenocarcinoma endometrial*
  - G1: Menos del 5% de patrón de crecimiento sólido (excluyendo diferenciación escamosa)
  - G2: Patrón de crecimiento sólido entre el 5–50% del tumor
  - G3: Patrón de crecimiento sólido en más del 50% del tumor

La atipia nuclear marcada aumentará el grado de diferenciación en una categoría (de G1 a G2 o de G2 a G3).

Los carcinomas de estirpe no endometriode, es decir de tipo II (serosos, células claras y cacinomas), determinan su grado por el aspecto nuclear y por tanto siempre deben considerarse de alto grado (G3) [95].

2) *Carcinoma epitelial ovárico*

- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pobremente diferenciado o indiferenciado

Tipo histológico: descrito en el análisis anatomopatológico de acuerdo a la clasificación de la OMS (Tabla 3). Se han excluido los tipos histológicos mesenquimales, o sea derivados del estroma endometrial, musculo liso y otros (p. ej. leiomioma, sarcoma del estroma endometrial, carcinosarcoma, etc.).

#### 4.3.2. Variable principal: recuento ganglionar aórtico

- Número de ganglios aórticos: el recuento definitivo lo realizaba el patólogo responsable de cada caso. Se subdividió en 3 grupos:
  - 1) N° ganglios total
  - 2) N° ganglios inframesentéricos
  - 3) N° ganglios supramesentéricos
- Número de ganglios aórticos afectos: recuento de ganglios positivos para metástasis según la evaluación histopatológica (también divididos en supramesentéricos e inframesentéricos).

#### 4.3.3. Variables de morbilidad operatoria

##### 4.3.3.1. Variables características de la cirugía

- Tiempo quirúrgico: fue reflejado en minutos en la hoja quirúrgica. Se consideró el tiempo total de “piel a piel”, es decir desde la primera incisión hasta el cierre de la última herida quirúrgica. Adicionalmente se detalló el tiempo empleado exclusivamente para la linfadenectomía aórtica. Así, se recogieron 2 variables en cuanto al tiempo operatorio:
  - 1) Tiempo quirúrgico total
  - 2) Tiempo de la LND aórtica

En los casos intervenidos con asistencia robótica la duración total incluyó el tiempo necesario para el acoplamiento de los brazos robóticos (*docking*).

- Pérdida hemática: esta variable engloba el sangrado operatorio y fue medido de diferentes maneras con el fin de evitar falsos positivos/negativos y detectar con mayor fiabilidad y de forma objetiva la pérdida hemática.
  - Sangrado operatorio: fue estimado en mL por el cirujano basándose en el sangrado objetivable en los reservorios de aspiración. Además, se especificó el sangrado total y el sangrado relativo al procedimiento aórtico. Así pues, se recogieron 2 variables en cuanto al sangrado intraoperatorio:
    - 1) Sangrado operatorio total
    - 2) Sangrado operatorio relativo a la linfadenectomía aórtica
  - Transfusiones sanguíneas: se recogió, en aquellos casos que lo requirieran, el número de concentrados de hematíes (bolsa de 500 mL) que fueron transfundidos a cada la paciente.
  - Cambio en el hematocrito: esta diferencia fue determinada restando el valor correspondiente al hematocrito (en %) 48 horas posterior a la cirugía, al valor preoperatorio, que había sido determinado en una analítica sanguínea 4–6 semanas previo a la intervención.
- Estancia hospitalaria: días de ingreso desde el día de la cirugía hasta la fecha de alta hospitalaria.
- Abandono de la técnica (LPAL incompleta): Se evaluó el éxito o fracaso de la linfadenectomía paraaórtica en cada grupo, definiéndose como fracaso de la técnica cuando no fue posible completar la linfadenectomía hasta la vena renal izquierda mediante la técnica inicialmente asignada. Esto incluyó los casos en los que se abandonaba la linfadenectomía y aquellos en los que se realizaba únicamente hasta la arteria mesentérica inferior.

En aquellos casos que fue necesario la conversión a otro abordaje quirúrgico, se especificó el segundo abordaje y la causa que motivó la conversión, distinguiendo especialmente aquellos casos en los que ocurrió durante el procedimiento de disección paraaórtica. Así se clasificó el tipo de conversión:

- Conversión a laparotomía: de cualquier vía de abordaje y cualquier técnica de acceso al área paraaórtica.
- Conversión de laparoscopia robótica a convencional: independientemente de la técnica de acceso (extraperitoneal o transperitoneal).
- Conversión de la técnica extraperitoneal a transperitoneal: tanto para los casos de laparoscopia convencional como robótica.

Dado que no siempre las conversiones quirúrgicas son debidas a una complicación (p. ej. puede ser por un cambio de estrategia quirúrgica o precisamente para evitar complicaciones), no se consideró la conversión como una complicación per se.

#### 4.3.3.2. Variables relativas a las complicaciones

Para la medición de la morbilidad se tuvieron en cuenta por un lado las complicaciones (morbilidad directa), definidas como cualquier desviación del curso operatorio o postoperatorio normal, y por otro las variables que se asocian indirectamente a una mayor morbilidad.

Las complicaciones fueron categorizadas en función del tiempo en el que se presentaron. También fueron clasificadas por localización (pared abdominal, urológica, vascular, nerviosa, intestinal) y mecanismo (anestésica, entrada, hemorrágica, infección sistémica o local, colección, mecánica, traumática, o relacionado con instrumental). Finalmente fueron catalogadas según la clasificación de Dindo-Clavien (Tabla 23) [620].

- Complicaciones intraoperatorias: fueron identificadas durante el acto operatorio. El cirujano principal realizó un informe detallado en la hoja quirúrgica para especificar si las complicaciones eran inherentes al procedimiento de la linfadenectomía aórtica (p. ej. lesión de la vena cava), o bien al resto de procedimiento de estadificación (p. ej. complicación durante la histerectomía).
- Complicaciones postoperatorias precoces: definidas como aquellas que ocurrieron durante los 30 días siguientes a la cirugía.
- Complicaciones postoperatorias tardías: definidas como aquellas que tuvieron lugar a partir del día 31 después de la cirugía.

En caso de que una paciente sufriera más de una complicación, se tuvo en cuenta la más grave para facilitar el análisis de esta variable. No obstante, se registraron todas las complicaciones y fueron analizadas.

**Tabla 23. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Dindo-Clavien**

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida drenadas durante el ingreso.
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
III a	Intervención sin anestesia general.
III b	Intervención bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal que requiere ingreso en una Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios)
IV a	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis).
IV b	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte de un paciente.
+ “d”	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo “d” (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo.

#### 4.3.4. Variables relativas a la vía de abordaje

Se registró el tipo de abordaje inicial en cada caso:

- 1) Laparoscopia convencional
- 2) Laparoscopia asistida por robot

Para el análisis de los objetivos secundarios, según el abordaje y técnica de acceso, se tuvieron en cuenta 4 grupos:

- A) Laparoscopia convencional-Transperitoneal.
- B) Laparoscopia convencional-Extraperitoneal.
- C) Telerrobótica-Transperitoneal.
- D) Telerrobótica-Extraperitoneal.

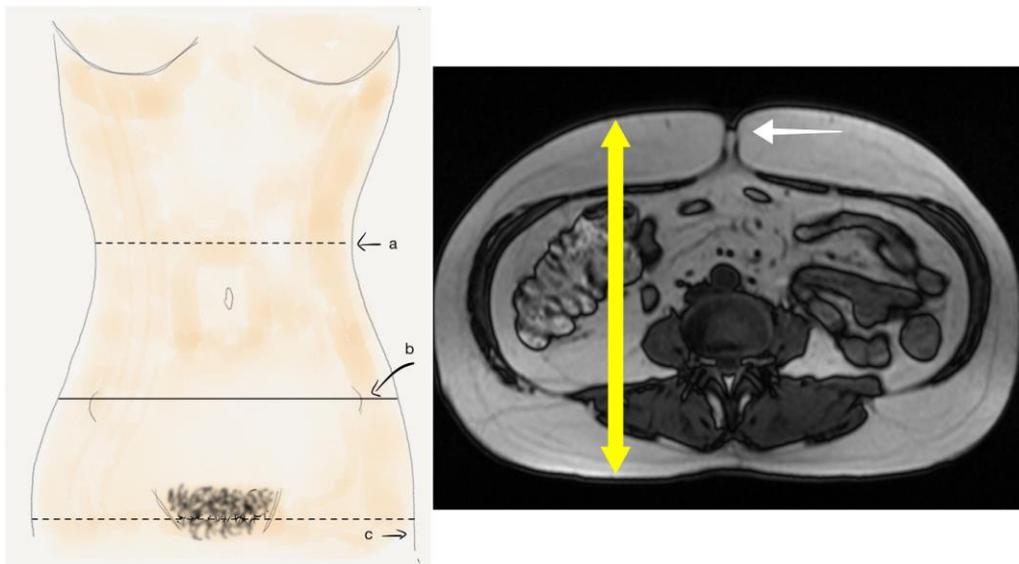
En caso de conversión se registró el tipo y el motivo de la misma (apartado 4.3.3.1).

#### 4.3.5. Variables de medición de la obesidad

*Medidas antropométricas:* estas medidas sirven para evaluar sobre todo la obesidad, e incluyen: peso (en kg), talla (en cm), IMC (peso en kg / [talla en m]<sup>2</sup>), circunferencia abdominal (en cm), razón cintura/cadera (WHR, *waist/hip ratio*) (en cm) y diámetro abdominal sagital (en cm) (SAD, por sus siglas en inglés).

En la Figura 31 se muestran las medidas antropométricas abdominales evaluadas en cada paciente. En cuanto al SAD, aunque es posible medirlo en la paciente mediante el uso del calibrador de Holtain-Kahn, se utilizó una medida análoga obtenida de la RM abdomino-pélvica. Dicha medida fue validada por nuestro grupo con muy buena correlación y concordancia inter- e intraobservador (datos no publicados).

**Figura 31. Medidas antropométricas abdominales**

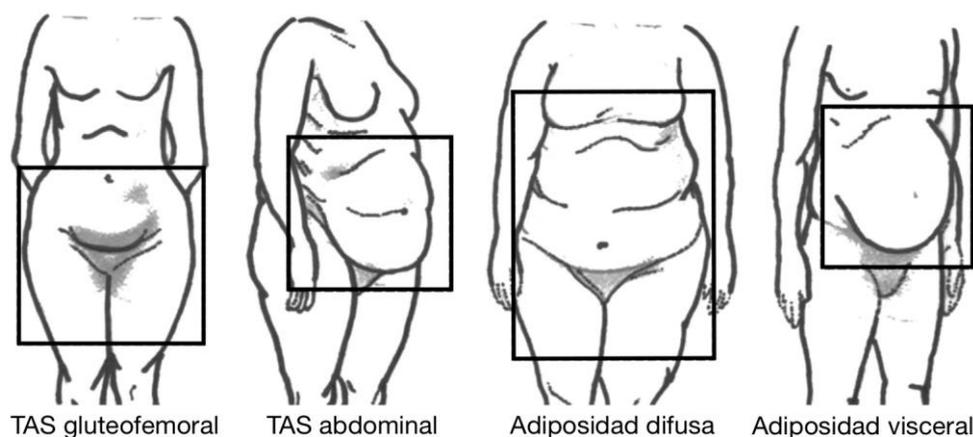


*Izquierda:* las líneas interrumpidas representan las medidas de la cintura y la cadera, la línea continua corresponde a la circunferencia abdominal. Se señalan los puntos de referencia para realizar las medidas (a) el punto más estrecho de la cintura (b) las espinas ilíacas (c) el punto más ancho a nivel de la cadera. *Derecha:* imagen de una RM pélvica, flecha grande amarilla: SAD, flecha pequeña blanca: ombligo.

Dado que existen diferentes tipos de obesidad y diversos fenotipos según la distribución de la grasa, es posible que el impacto de la obesidad no sea el mismo según el tipo de adiposidad. Existen varias clasificaciones de dicha distribución, que van más allá de la clásica y simple–pero práctica– visión dicotómica de obesidad central, abdominal, centrípeta, androide o tipo “manzana” vs. obesidad periférica, subcutánea, ginecoide o tipo “pera” (Figura 32).

Teniendo esto en cuenta, se buscó ajustar la medida del SAD en cada paciente según su área de superficie corporal. Se utilizó la fórmula de Mosteller simplificada para calcular el área de superficie corporal (BSA):  $BSA = \sqrt{\text{peso (kg)} \times \text{talla (cm)}} / 60$ , y se analizó la interacción con el SAD.

**Figura 32. Tipos de obesidad según la distribución del tejido adiposo**



Clasificación visual de Foster, según la distribución del tejido adiposo de Marcadenti et ál. [621]. TAS: tejido adiposo subcutáneo. Modificado de [622] Reproducido bajo licencia [CC BY-NC 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/)

#### **4.3.6. Variables de mortalidad y supervivencia**

- *Supervivencia global:* Corresponde al número de meses transcurridos desde la fecha de la cirugía hasta el último control clínico en aquellas pacientes que estaban vivas. Se expresó como tasa de supervivencia, que es el porcentaje de estas pacientes que estaban vivas al último control clínico. Igualmente se presentó como una función de supervivencia global mediante el método de estimación de Kaplan-Meier.
- *Supervivencia libre de enfermedad:* al igual que la supervivencia global se mide el tiempo en meses transcurridos desde la fecha de la cirugía. Se tuvieron en cuenta las pacientes que estaban libres de enfermedad o recurrencia hasta el último control clínico. También se expresó como tasa y función (Kaplan-Meier).

#### **4.4. Recogida de datos**

La recogida se realizó de forma prospectiva y mediante la revisión de la historia clínica electrónica de las pacientes del estudio. Los datos de la intervención se recogieron directamente en el quirófano y los otros en las visitas postoperatorias. La información fue almacenada en una base de datos electrónica utilizando el programa Microsoft® Excel.

El proceso de recogida, almacenamiento y análisis de los datos fue asesorado por la Unitat d'Estadística i Bioinformàtica (UEB) y la Unitat de Suport en Metodologia per a la Investigació Biomèdica (USMIB) del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

#### 4.5. Análisis estadístico y cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra fue determinado previamente basado en resultados de estudios realizados en nuestra unidad [577,623]. En dichos estudios se encontró que mediante el acceso extraperitoneal se obtuvo una media de 15.5 ganglios (rango 4–62) mientras que mediante la técnica transperitoneal se consiguieron 4.14 ganglios de media (rango 1–13). Aunque dicha diferencia fue considerada para el cálculo de la muestra, es preciso resaltar que el valor obtenido en el primer estudio (técnica extraperitoneal) fue en pacientes con cáncer de cérvix, mientras que el segundo (transperitoneal) fue obtenido en pacientes con cáncer de endometrio. Se consideró entonces un riesgo alfa de 0.05 y beta de 0.2 para un test bilateral. De esta manera se calculó que se necesitarían 29 pacientes en cada grupo.

Se utilizó la estadística descriptiva para resumir las características epidemiológicas y clínicas de las pacientes de la muestra.

Para las variables cuantitativas se analizaron las medidas descriptivas habituales, media y desviación típica, mínimo y máximo, mediana y percentiles. Se calcularon los valores  $p$  de dos pruebas de contraste de igualdad de las variables en los grupos: el t-test paramétrico y el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se eligió el valor  $p$  de una u otra según la simetría de la distribución (presentada en el diagrama de cajas de cada variable).

Se estimó la supervivencia global (SG) con el estimador de Kaplan y Meier, así como la supervivencia a los 3 años con un intervalo de confianza del 95%. También se calculó la media de supervivencia global, con un intervalo de confianza del 95%.

Se comparó la variable principal entre los dos grupos mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Se utilizó la prueba de log-rank para comparar los dos grupos de tratamiento con respecto a la técnica utilizada. La prueba se estratificó por estratos de aleatorización (estadio de la enfermedad). Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales o Cox para controlar los diferentes factores pronósticos conocidos y potenciales. Calculamos el índice de riesgo para el tratamiento (extraperitoneal vs. transperitoneal) y otros posibles factores pronósticos con un 95% de fiabilidad. Se utilizaron análisis similares para la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Se tabularon las pacientes para valorar la morbilidad a corto y largo plazo, incluidas las complicaciones intra- y postoperatorias, y se utilizó la prueba de chi-cuadrado para comparar los grupos de intervención en cuanto a la incidencia de estas morbilidades.

Los análisis fueron realizados con el software Stata 13.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) y Wizard - Statistics & Analysis 1.9 (© Evan Miller).

## **4.6. Plan de trabajo y aplicabilidad**

### **4.6.1. Inclusión de pacientes**

Previo al inicio del estudio, en la unidad de ginecología oncológica de nuestro hospital se realizaban 15–20 cirugías de estadificación a pacientes con cáncer de endometrio u ovario al año.

Tras la aprobación del comité de ética de nuestro hospital en noviembre de 2011, durante los primeros 4 meses se organizaron las bases de datos y se pusieron a punto los diferentes protocolos de actuación. Entre el cuarto y el treintavo mes del estudio se realizó el reclutamiento de las pacientes y la recogida de datos.

Se realizaron reuniones e informes de seguimiento de control de calidad de datos trimestralmente.

### **4.6.2. Seguimiento de las pacientes**

En el periodo postoperatorio inmediato, se realizó una analítica sanguínea completa (hemograma, bioquímica y coagulación) a todas las pacientes a las 48 horas de la cirugía como parte del protocolo.

Posteriormente, se realizó el seguimiento mínimo necesario para detectar las complicaciones tardías (>30 días) en todas las pacientes. El seguimiento y control se realizó siguiendo los protocolos de nuestra unidad de ginecología oncológica y en conjunto con la unidad de Oncología Médica en los casos que era necesario.

### **4.6.3. Análisis de los datos y realización del manuscrito**

Los datos fueron verificados en las revisiones trimestrales durante el periodo de recogida. Los últimos 6 meses del estudio se utilizaron para el análisis e interpretación de los datos, así como para la escritura y publicación de los resultados.



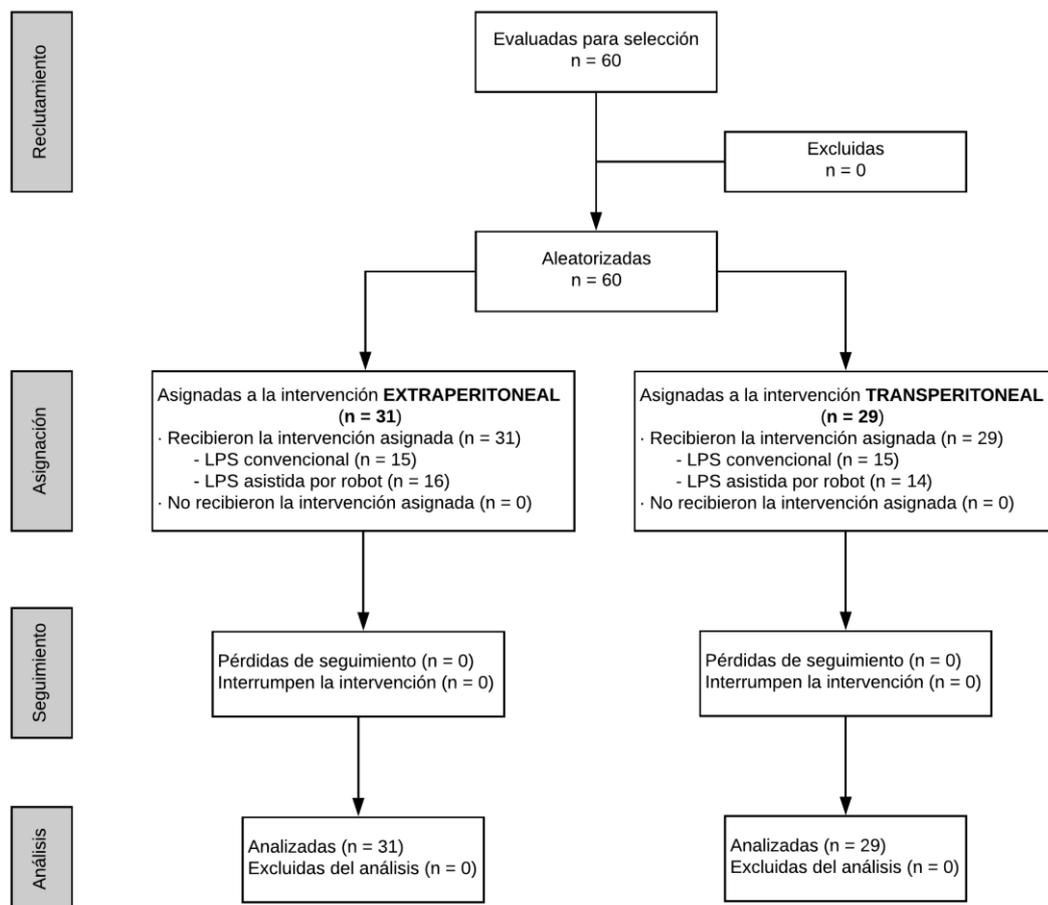




## 5. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo entre junio del 2012 y julio de 2014. Los resultados se presentaron siguiendo las recomendaciones del grupo CONSORT (*CONsolidated Standards of Reporting Trials*), plasmadas en su guía del 2010 [624]. En la Figura 33 se presenta el diagrama de flujo CONSORT del progreso del estudio.

Figura 33. Diagrama de flujo CONSORT del progreso del estudio



### 5.1. Análisis descriptivo del grupo total

Se incluyeron en total 60 pacientes en el estudio., y todas fueron analizadas de acuerdo al grupo asignado (31 del grupo extraperitoneal y 29 del grupo transperitoneal). No hubo pérdidas en el seguimiento ni entrecruzamiento de pacientes (Figura 33).

La mayoría de las pacientes de la muestra (80%) habían sido diagnosticadas de cáncer de endometrio (48/60) mientras que solo 12 de ellas tenían cáncer de ovario (20%).

A pesar de no haber tenido en cuenta la vía de abordaje quirúrgico mínimamente invasivo (convencional o asistida por robot) en el momento de realizar la asignación a cada grupo, observamos el mismo número de pacientes intervenidas por cada vía de abordaje: 30 mediante laparoscopia convencional (15 en el grupo extraperitoneal y 15 en el transperitoneal) y 30 mediante telerrobótica (16 del grupo extraperitoneal y 14 del transperitoneal).

Entre el total de pacientes de la muestra (60) el 51.67% tenía antecedentes de cirugía abdominal y/o pélvica. Un 33.33% tenían laparotomías previas por patología benigna o cesárea, y un 25% tenían laparoscopias, de las cuales 4 eran por otro carcinoma (6.67%) y 11 por patologías benignas (18.33%). Solo en una paciente se había realizado previamente una laparotomía por otro cáncer.

De las 48 pacientes con cáncer de endometrio, la mayoría eran estadios iniciales, y entre las 12 pacientes con diagnóstico de cáncer ovárico, la mitad eran estadios IC (6/12), representando un 10% de la muestra (Tabla 24).

**Tabla 24. Distribución de casos en la muestra según estadio FIGO y grado histológico**

Estadio FIGO	n (%)	Grado histológico	n (%)
<b><i>Cáncer de endometrio (n = 48)</i></b>			
IA	18 (37.5)	G1	0
IB	10 (20.8)	G2	21 (43.8)
II	12 (25)	G3	27 (56.3)
IIIA	2 (4.1)		
IIIB	1 (2)		
IIIC1	1 (2)		
IIIC2	4 (8.3)		
<b><i>Cáncer de ovario (n = 12)</i></b>			
IA	1 (8.3)	G1	3 (25)
IC	6 (50)	G2	4 (33.3)
IIA	2 (16.7)	G3	5 (41.7)
IIB	3 (25)		

Referente al tipo histológico, el 60.4% de los casos de cáncer de endometrio eran de tipo endometriode, y el 18.8% de histología serosa. De las neoplasias ováricas, casi la mitad (5/12) fueron de tipo endometriode, hubo un tercio de casos de tipo seroso (4/12), un caso de tipo mucinoso y otro de células claras. Los dos casos restantes correspondían a otros tipos de neoplasias.

En lo que respecta la afectación ganglionar, todos los casos de metástasis aórticas ocurrieron en pacientes con cáncer de endometrio (Tabla 25).

**Tabla 25. Afectación ganglionar en la muestra**

	<b>Endometrio</b> n (%)	<b>Ovario</b> n (%)
Total de casos	48 (80)	12 (20)
Afectación ganglionar aórtica	4 (8.3)	0
SM –	4 (8.3)	–
SM +	1 (2)	–
IM –	1 (2)	–
IM +	4 (8.3)	–

SM: supramesentéricos, IM: inframesentéricos.

Observamos que en 27 casos (45%) el supuesto estadio basado en los hallazgos de la histopatología de la biopsia y de las pruebas de imagen no se correspondieron con el estadio definitivo tras la cirugía reglada con linfadenectomía. Específicamente, en las pacientes con cáncer de endometrio hubo discordancia en la estadificación pre- y postquirúrgica en: 44.4% de los estadios IA, 20% de los IB, 41.7% de los II, 100% de los estadios IIIA, IIIB y IIIC1, y 75% de los estadios IIIC2. En el caso de las pacientes con CEO, esta discrepancia se observó en todos los casos estadio IIA, y en un tercio de los estadios IC y IIB respectivamente.

Como tratamiento adyuvante la mayoría de las pacientes recibieron algún tipo de terapia, solo 13.33% de las pacientes no lo requirieron (Tabla 26).

**Tabla 26. Distribución del tratamiento adyuvante**

<b>Tratamiento</b>	<b>Endometrio</b> n (%)	<b>Ovario</b> n (%)
No	8 (16.7)	0
QT	1 (2)	11 (91.7)
RT	10 (20.8)	0
BT	9 (18.8)	0
RT + BT <sup>1</sup>	7 (14.6)	0
QT, RT <sup>2</sup>	9 (18.8)	0
QT, RT + BT <sup>3</sup>	3 (6.3)	1 (8.3)
QT, BT <sup>4</sup>	1 (2)	0

(1) RT y BT concomitante, (2) primero QT y luego RT, (3) primero QT y luego RT y BT concomitante, (4) primero QT y luego BT

Respecto a la cirugía, registramos un total de 19 complicaciones quirúrgicas (31.7%). La tasa de complicaciones intraoperatorias (4/19) fue de 6.7% y la de postoperatorias (15/19) de 25%. De todas estas complicaciones, el 15% requirieron reingreso hospitalario. En 13 casos (21.7% de la muestra, correspondiendo al 68.4% de las complicaciones) las complicaciones fueron clasificadas como graves al ser grado  $\geq$ III en la clasificación de Dindo. Únicamente dos pacientes presentaron más de una complicación (10.5% de las complicaciones).

Del total de complicaciones el 31.6% (6/19) estuvieron relacionadas con la linfadenectomía aórtica, la intervención principal de nuestro estudio. Es decir, que en toda la muestra hubo un 10% de complicaciones relacionadas con dicha intervención.

Con referencia a las conversiones quirúrgicas, observamos 3 casos en los que se requirió una conversión a laparotomía (5%). Adicionalmente, registramos 3 casos de conversión de la linfadenectomía extraperitoneal a transperitoneal (9.68%).

En cuanto al tipo y mecanismo de complicación, las más frecuentes fueron las colecciones (15%) seguidas de las infecciosas locales (6.7%) y las hemorrágicas (3.3%). En cuanto a la localización, la más frecuente fue la pared abdominal (8.3%), y tuvimos dos casos de lesiones urológicas, vasculares e intestinales respectivamente. Solo presenciamos un caso de lesión nerviosa.

Consideramos mayores aquellas complicaciones potencialmente letales, las cuales representaron un 9.5% del total, aunque su importancia se detalla mejor con la clasificación de Dindo.

Resolvimos el 33.3% de las lesiones de manera inmediata, en el mismo acto operatorio, mientras que el resto (66.7%) fueron solucionados en un segundo tiempo. Reparamos el 28% de ellas por vía laparoscópica y solo una requirió laparotomía. Solventamos tres casos mediante alguna técnica ecoguiada y otros tres mediante un drenaje vía vaginal. Solucionamos el 38% de las complicaciones con tratamiento médico (19%) o con manejo expectante (19%).

Registramos tres muertes, de las cuales ninguna estuvo relacionada directamente con la intervención. En dos casos el motivo fue otra neoplasia metastásica, y en el otro un accidente cerebrovascular.

## 5.2. Análisis descriptivo de los grupos de estudio

Al comparar las características demográficas observamos que los grupos eran totalmente homogéneos, fruto de la aleatorización y ausencia de sesgos de selección. En efecto, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a las características clínicas, patológicas, y las demás variables (Tabla 27 y Tabla 28).

**Tabla 27. Características de los tumores en cada grupo**

		<b>Grupo Extraperitoneal n=31 n (%)</b>	<b>Grupo Transperitoneal n=29 n (%)</b>	<i>p</i>
<b>Grado histológico</b>	Grado 1	1 (3.2)	2 (6.9)	0.508
	Grado 2	15 (48.4)	10 (34.5)	
	Grado 3	15 (48.4)	17 (58.6)	
<b>Tipo histológico</b>				
<i>Endometrial</i>	Endometrioide	8 (25.8)	13 (44.8)	0.054
	No-endometrioide	14 (45.2)	12 (41.4)	
<i>Ovárico epitelial</i>	Seroso	4 (12.9)	0 (0)	
	Endometrioide	1 (3.2)	4 (13.8)	
	Mucinoso	1 (3.2)	0 (0)	
	Células claras	1 (3.2)	0 (0)	
	Otros	0 (0)	2 (6.9)	

**Tabla 28. Características de las pacientes en cada grupo**

	<b>Grupo Extraperitoneal n=31</b>	<b>Grupo Transperitoneal n=29</b>	<i>p</i>
<b>Características demográficas</b>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>Mediana (rango)</i>	
Edad (años)	65 (27–79)	65 (33–84)	0.701 <sup>a</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 (18.1–42.7)	26.4 (20.2–40.43)	0.593 <sup>b</sup>
WHR	0.91 (0.71–1.14)	0.90 (0.70–1.08)	0.307 <sup>b</sup>
Circunferencia Abdominal (cm)	106 (80–144)	102 (87–126)	0.303 <sup>b</sup>
Cirugía abdominal previa (≥1)	14 (45.2)	17 (58.6)	0.796
Índice de comorbilidad (AAC)	4 (2–7)	4 (2–10)	0.903
<b>Estadificación FIGO</b>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Neoplasias endometriales</i>	26 (83.9)	22 (75.9)	
Estadio IA	12 (38.7)	6 (20.7)	
Estadio IB	5 (16.1)	5 (17.2)	
Estadio II	5 (16.1)	7 (24.1)	
Estadio IIIA	1 (3.2)	1 (3.4)	0.171
Estadio IIIB	0 (0)	1 (3.4)	
Estadio IIIC1	1 (3.2)	0 (0)	
Estadio IIIC2	2 (6.5)	2 (6.9)	
<i>Neoplasias ováricas</i>	5 (16)	7 (24)	
Estadio IA	0 (0)	1 (3.4)	
Estadio IC	3 (9.7)	3 (10.3)	0.171
Estadio IIA	2 (6.5)	0 (0)	
Estadio IIB	0 (0)	3 (10.3)	

Ver texto para explicaciones complementarias. WHR: índice cintura cadera. AAC: (Age adjusted Comorbidity Index) índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad.

El valor *p* se calculó mediante el test de Fisher exacto excepto en los casos señalados. (a) Mann Whitney, (b) T-test

### 5.3. Análisis estadístico de los grupos de estudio

#### 5.3.1. Recuento ganglionar aórtico

##### 5.3.1.1. Recuento total de ganglios aórticos

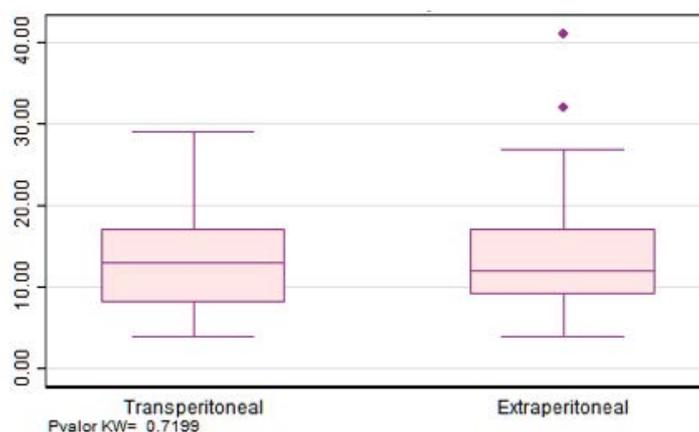
El número total de ganglios aórticos obtenido en ambos grupos fue similar, la mediana (rango) en el grupo transperitoneal fue de 13 (4–29) y en el extraperitoneal de 12 (4–41). Tras el análisis estadístico, no encontramos diferencias significativas ( $p = 0.719$ ) (Tabla 29 y Figura 34).

Tabla 29. Comparación del número total de ganglios

	grupo		Total	Valor $p$	
	Transperitoneal	Extraperitoneal		t-test	M-W
<b>n</b>	29	31	58	0.590	0.719 <sup>a</sup>
<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	12.41 $\pm$ 2.75	14.39 $\pm$ 2.94	13.43 $\pm$ 7.6		
<b>Rango</b>	0–29	4–41	0–41		
<b>Mediana</b>	13	12	13		
<b>p25–p75</b>	8–17	9–17			

DE: desviación estándar. M-W: Mann-Whitney. (a) Test no paramétrico más adecuado. Prueba normalidad Shapiro-Wilk para  $n^\circ$  total de ganglios  $p = 0.000$

Figura 34. Diagrama de cajas para el número total de ganglios



En dos casos no fue posible realizar la linfadenectomía por lo que el recuento fue de 0 ganglios (ver más adelante, apartado 5.3.2.1). En el análisis no hubo diferencias en la mediana al incluir o excluir estos casos. La media de ganglios aórticos totales al excluir estos casos fue de 13.90  $\pm$  7.34 en la muestra total, de 13.33  $\pm$  6.59 y 14.39  $\pm$  8.02 en el grupo transperitoneal y extraperitoneal respectivamente.

### 5.3.1.2. Recuento ganglionar supramesentérico e inframesentérico

Al analizar los subgrupos basado en los ganglios obtenidos según su localización respecto a la arteria mesentérica inferior los resultados también fueron similares. La mediana (rango) de ganglios supramesentéricos obtenidos fue de 6 (0–16) y 6 (0–28) en los grupos transperitoneal y extraperitoneal, respectivamente. El recuento de ganglios inframesentéricos a su vez tuvo una mediana de 7 (0–18) y 6 (2–19), respectivamente. Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 30, Tabla 31, Figura 35, y Figura 36).

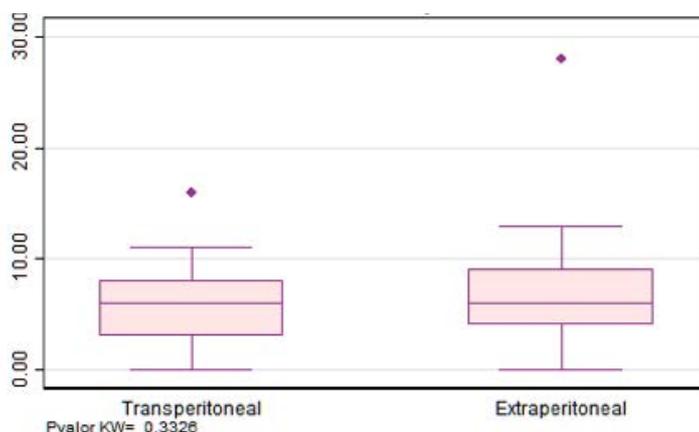
**Tabla 30. Comparación del número de ganglios supramesentéricos**

	grupo		Total	Valor <i>p</i>	
	Transperitoneal	Extraperitoneal		t-test	M-W
<b>n</b>	29	31	60	0.246	0.330 <sup>a</sup>
<b>Media ± DE</b>	5.52 ± 3.60	6.87 ± 5.15	6.22 ± 4.48		
<b>Rango</b>	0–16	0–28	0–28		
<b>Mediana</b>	6	6	6		
<b>p25–p75</b>	3–8	4–9	3–8		

(a) Test no paramétrico más adecuado: Prueba normalidad Shapiro-Wilk para la variable  $p = 0.000$

Al analizar los datos excluyendo aquellos casos en los que no fue posible acceder al área supramesentérica (recuento supramesentérico nulo en 5 casos, ver más adelante: apartado 5.3.2.1), los resultados fueron similares. Las medianas (rango) fueron las mismas: en la muestra total 6 (2–28), en el grupo transperitoneal 6 (2–16), y en grupo extraperitoneal 6 (2–28). La media de ganglios supramesentéricos ( $\pm$  DE) fue de  $6.78 \pm 4.25$ ,  $6.15 \pm 1.31$ , y  $7.34 \pm 1.89$ , respectivamente.

**Figura 35. Diagrama de cajas para el número de ganglios supramesentéricos**



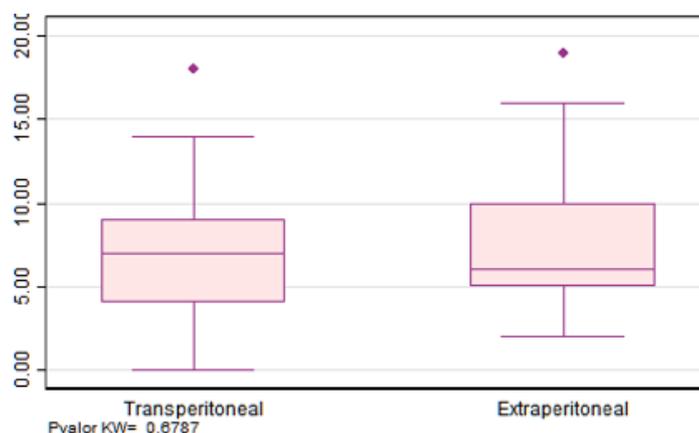
**Tabla 31. Comparación del número de ganglios inframesentéricos**

	grupo		Total	Valor <i>p</i>	
	Transperitoneal	Extraperitoneal		t-test	M-W
<b>n</b>	29	31	60	0.725	0.677 <sup>a</sup>
<b>Media ± DE</b>	7.14 ± 4.37	7.52 ± 3.90	7.33 ± 4.10		
<b>Rango</b>	0–18	2–19	0–19		
<b>Mediana</b>	7	6	6.5		
<b>p25–p75</b>	4–9	5–10	4.5–9		

(a) Test no paramétrico más adecuado: Prueba normalidad Shapiro-Wilk para la variable  $p = 0.027$

Como ya fue detallado, realizamos un análisis excluyendo aquellos casos en los que se obtuvieron 0 ganglios. Los resultados para el recuento de ganglios inframesentéricos son los mismos descritos anteriormente (apartado anterior) excluyendo los dos casos en los que no se realizó la linfadenectomía.

**Figura 36. Diagrama de cajas para el número de ganglios inframesentéricos**



### 5.3.1.3. Afectación ganglionar aórtica

La proporción de casos con afectación ganglionar fue similar en ambos grupos (Tabla 32). Solo encontramos un caso de metástasis aórtica aislada (con ganglios pélvicos negativos), y fue del grupo extraperitoneal. En esta paciente se analizaron 17 ganglios pélvicos y 8 aórticos, aunque estos últimos eran todos inframesentéricos (de los cuales tres resultaron positivos para metástasis). El tumor en ese caso era un adenocarcinoma endometrioide grado 2 con infiltración miometrial >50%.

Al analizar por separado los subgrupos de ganglios supramesentéricos e inframesentéricos afectos, tampoco vimos diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al reducido número de casos. Solo hubo un caso de metástasis ganglionar supramesentérica (en el grupo extraperitoneal) y 4 casos de metástasis inframesentérica (2 en cada grupo).

**Tabla 32. Afectación ganglionar en cada grupo**

	<b>Transperitoneal</b> n (%)	<b>Extraperitoneal</b> n (%)
Total de casos	29 (48.3)	31 (51.7)
Afectación ganglionar aórtica	2 (6.9)	2 (6.5)
SM –	29 (100)	30 (96.8)
SM +	0	1 (3.2)
IM –	27 (93.1)	29 (93.5)
IM +	2 (6.9)	2 (6.5)

SM: supramesentéricos, IM: inframesentéricos.

Al comparar los grupos en cuanto a los ganglios pélvicos tampoco encontramos diferencias en el número total obtenido ni en el porcentaje de afectación metastásica. Solo tuvimos un caso con afectación únicamente pélvica, tras estudiar 9 ganglios paraaórticos (4 supramesentéricos y 5 inframesentéricos), y fue del grupo extraperitoneal.

Respecto a la afectación metastásica ganglionar global, observamos en total 5 casos (8.3%): 1 caso con afectación exclusivamente pélvica (20%) que era del grupo extraperitoneal (en este caso se analizaron 31 ganglios, entre los cuales 4 aórticos supramesentéricos y 5 aórticos inframesentéricos), y 4 casos con compromiso aórtico (80%), dos en cada grupo. De estos 4 casos con metástasis aórticas, dos (50%) tenían afectación también pélvica y dos tuvieron afectación exclusivamente aórtica (50%). En los dos casos con metástasis paraaórticas, analizamos en total 25 y 17 ganglios pélvicos respectivamente (todos negativos). Es decir, nuestra serie tuvimos una tasa de afectación solo pélvica del 1.67% (1/60), de afectación pélvica y paraaórtica del 3.3% (2/60) y finalmente una tasa de metástasis aórtica aislada de 3.3% (2/60). Estos últimos dos casos fueron un adenocarcinoma de tipo seroso G3 y un adenocarcinoma tipo endometriode G2, en los cuales había infiltración miometrial superior al 50%.

Entre los casos con afectación aórtica, hubo dos en los que la linfadenectomía no se pudo completar hasta la vena renal, en ambos casos por interposición de grasa visceral y dificultad técnica. Uno de los casos era del grupo transperitoneal, y el otro, aunque había sido aleatorizado al grupo extraperitoneal, tuvo que ser convertida a la vía transperitoneal por fallo de la técnica (fuga de CO<sub>2</sub>).

### 5.3.2. Morbilidad quirúrgica

#### 5.3.2.1. Resultados quirúrgicos y morbilidad quirúrgica indirecta

Los resultados quirúrgicos fueron similares en ambos grupos. En efecto, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables operatorias. Tanto el tiempo quirúrgico, el sangrado operatorio y la estancia hospitalaria fueron similares (Tabla 33).

**Tabla 33. Comparación de resultados operatorios**

	Grupo		<i>P</i>
	Extraperitoneal n=31	Transperitoneal n=29	
<b>Tiempo operatorio (min)</b>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>Mediana (rango)</i>	
<i>Tiempo quirúrgico total</i>	260 (120–350)	255 (150–390)	0.343 <sup>a</sup>
<i>Tiempo de LND-PA</i>	90 (40–150)	90 (60–175)	0.266
<b>Sangrado operatorio</b>			
<i>Estimado durante cirugía (mL)</i>	105 (10–400)	100 (5–1000)	0.541
<i>Cambio en el hematocrito</i> <sup>1</sup>	-5.80 (-13.70, +8.60)	-5.90 (-19.90, -0.20)	0.790
<i>Transfusión sanguínea</i> <sup>2</sup>	1 (3.2)	3 (10.3)	0.346 <sup>b</sup>
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	3 (1–7)	3 (1–61)	0.861

(1) diferencia = [hematocrito a las 48h postoperatorias] – [hematocrito preoperatorio], (2) los datos corresponden a n° de casos (%). El valor p se calculó usando el test de U-Mann-Whitney excepto en los casos señalados (a) t-test, (b) test exacto de Fisher.

#### 5.3.2.1.1. Pérdida hemática

Aunque no fue estadísticamente significativa (posiblemente por el escaso número de casos), la diferencia en el número de transfusiones sanguíneas (3 en el grupo transperitoneal y 1 en el extraperitoneal) podría tener relevancia clínica.

Entre los tres casos del grupo transperitoneal que requirieron transfusión sanguínea, uno de ellos fue el resultado de una lesión de la vena cava precisamente durante la linfadenectomía aórtica, y en dicha cirugía se registró una pérdida hemática de 500 mL. En otro caso de este mismo grupo, la causa de la transfusión fue fruto de múltiples complicaciones asociadas que incluyeron: hematoma y absceso de la cúpula vaginal, insuficiencia renal prerrenal, insuficiencia cardíaca, y linfocele pélvico. Se trató de una paciente de 78 años con hipertensión arterial y cardiopatía previa (compensada), con alto grado de comorbilidad (índice AAC de 6). En esta paciente resulta difícil atribuir las complicaciones exclusivamente a la linfadenectomía paraaórtica. Este último caso también fue el responsable de los valores extremos o *outliers* observados en las variables del sangrado operatorio (valor máximo 1000 mL) y la estancia hospitalaria (valor máximo 61 días).

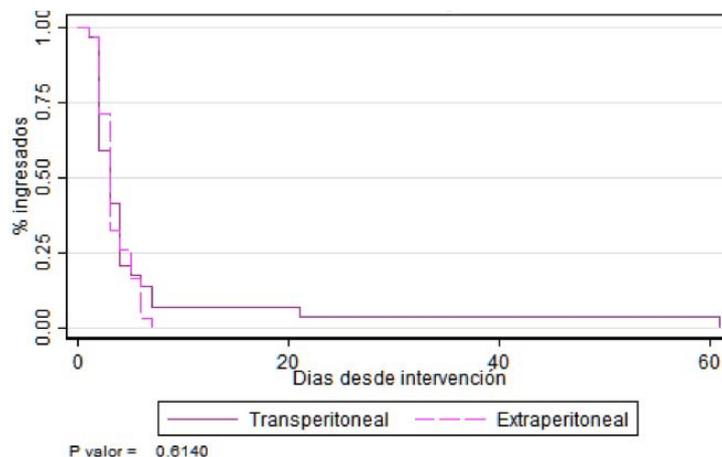
Otro dato que llama la atención es el de una paciente que presentó una mejoría del hematocrito postoperatoriamente (+8.6%). Esta era una paciente joven (54 años), sin alto grado de comorbilidad (AAC = 4, igual a la mediana), y tenía un carcinoma endometrial de buen pronóstico (histología endometriode, estadio IA). Es posible que la analítica sanguínea preoperatoria se le haya realizado varias semanas previo a la cirugía y que dicha muestra pudiera estar algo hemodiluida, o bien que en el periodo de tiempo hasta la intervención quirúrgica la paciente haya mejorado su concentración de hemoglobina. También puede ser que la muestra recogida a las 48h postoperatorias estuviera hemoconcentrada, dando la falsa impresión de una mejoría en el hematocrito.

Aunque inicialmente se propuso medir el sangrado específico relativo al procedimiento aórtico, esto no fue posible dadas las dificultades técnicas para su determinación en el quirófano.

#### 5.3.2.1.2. *Estancia hospitalaria*

En relación a la estancia hospitalaria, la mediana en ambos grupos fue igual (3 días,  $p = 0.861$ ). Al analizar esta variable como una función de tiempo (Kaplan-Meier) tampoco encontramos diferencias entre los grupos ( $p = 0.614$ ) (Figura 37).

**Figura 37. Comparación de la estancia hospitalaria (Kaplan-Meier)**



#### 5.3.2.1.3. *Conversiones quirúrgicas*

En cuanto a las conversiones a laparotomía, dos casos ocurrieron en el grupo extraperitoneal y uno en el transperitoneal. En uno de ellos, la paciente tenía 64 años y presentaba un adenocarcinoma de endometrio G3 de histología serosa, con sospecha preoperatoria de compromiso ganglionar aórtico (estadio prequirúrgico IIIC2 por RM). Tras la realización de

una laparoscopia extraperitoneal sin incidencias se optó por un cambio de estrategia quirúrgica dado el hallazgo de compromiso ganglionar macroscópico masivo, que implicaba una alta dificultad técnica para completar la resección ganglionar total. Dicho esto, está claro que se trató de una conversión estratégica y no reactiva o secundaria a una complicación. Finalmente, en esta paciente se extrajeron 32 ganglios aórticos por laparotomía de los cuales 13 resultaron ser positivos para metástasis.

Los otros dos casos de conversión a laparotomía fueron en pacientes con cáncer de ovario. La primera tenía 69 años y había sido diagnosticada de un carcinoma epitelial seroso de ovario tras la resección de una masa anexial sin sospecha de malignidad preoperatoria. Presentaba obesidad mórbida (IMC 40.3 kg/m<sup>2</sup>) lo que impidió la colocación en la posición de Trendelenburg necesaria para poder completar la cirugía a la que había sido aleatorizada (transperitoneal). La segunda paciente tenía una laparotomía previa, la cual había sido a su vez fruto de una conversión reactiva tras una complicación hemorrágica en la primera cirugía laparoscópica. La sospecha diagnóstica previo a dicha cirugía era un quiste endometriósico que resultó ser un carcinoma sincrónico de endometrio y ovario (endometrioides ovárico G3 estadio IC, y endometrio endometrioides G1 estadio II). A pesar de haber sido aleatorizada a un acceso retroperitoneal, fue imposible completar la técnica dada la presencia de importantes adherencias.

En el grupo extraperitoneal, la linfadenectomía tuvo que ser convertida a un acceso transperitoneal en tres casos. En dos de ellos (6.45%) el motivo de abandono de la técnica fue la rotura del peritoneo con la consiguiente fuga de CO<sub>2</sub>. En uno de estos casos evidenciamos la rotura del peritoneo, pero en el otro no se llegó a visualizar, aunque la paciente había sido sometida a una laparoscopia previa lo cual podría haber explicado el fallo de la técnica. En el tercer caso el motivo de conversión fue una hipercapnia que no resolvía a pesar de los ajustes y maniobras usuales para corregirla.

#### 5.3.2.1.4. *Abandono de la técnica (LPAL incompleta)*

No fue posible completar la LPAL en el 6.67% de las pacientes (4 casos). Tres casos ocurrieron en el grupo transperitoneal y uno en el extraperitoneal ( $p = 0.346$ ). El primero se trató de una paciente de 84 años con un IMC 34.9 kg/m<sup>2</sup> y un carcinoma de endometrio de tipo endometrioides estadio IB prequirúrgico. No fue posible realizar la linfadenectomía por la dificultad técnica secundaria a la obesidad y el riesgo quirúrgico (índice AAC de 6). Pese a la imposibilidad de completar la estadificación quirúrgica esta paciente recibió RT adyuvante dados los factores de riesgo de mal pronóstico que presentaba (edad, tumor G2,

estadio II postquirúrgico) y al finalizar el estudio se encontraba libre de enfermedad. El segundo caso fue el de una paciente igualmente obesa (IMC 34.7 kg/m<sup>2</sup>) en la que no fue posible acceder a los ganglios supramesentéricos por la interposición de la grasa intraabdominal. Sin embargo, esta paciente presentaba características de mal pronóstico al tratarse de un carcinosarcoma con estadio postoperatorio IIIC2 (1 ganglio metastásico inframesentérico positivo) por lo cual recibió adyuvancia con quimio-radioterapia, y al finalizar el estudio se encontraba libre de enfermedad. El tercer caso fue el de una paciente de 65 años con tres cirugías abdomino-pélvicas previas y con un IMC de 34 kg/m<sup>2</sup>, en la que la cirugía fue subóptima ya que no fue posible acceder al área paraaórtica. Dicha paciente recibió tratamiento adyuvante con RT puesto que presentaba factores de riesgo para recidiva ganglionar y de mal pronóstico (edad, tumor G3, estadio IB), y al finalizar el estudio se encontraba libre de enfermedad. Por último, la cuarta paciente presentaba un tumor endometrial de tipo endometriode con estadio preoperatorio IB, y tenía un IMC de 36.9 kg/m<sup>2</sup>. En ella se inició la estadificación ganglionar aórtica mediante un acceso extraperitoneal, pero debió ser convertida a la técnica transperitoneal debido a una fuga de gas secundaria a la rotura inadvertida del peritoneo. Finalmente se consiguió la exéresis de los ganglios inframesentéricos, pero no fue posible completar la linfadenectomía hasta la vena renal por la interposición de grasa visceral.

En el segundo y en el cuarto caso se consiguió acceder a los ganglios inframesentéricos únicamente.

#### *5.3.2.2. Morbilidad quirúrgica directa: complicaciones*

Con respecto a las complicaciones, analizamos primero el total de las mismas en los dos grupos. Posteriormente estudiamos individualmente cada caso para diferenciar aquellas relacionadas directamente con el procedimiento aórtico de las complicaciones debidas al resto de procedimientos quirúrgicos.

Tuvimos cuatro casos con complicaciones intraoperatorias en el grupo transperitoneal vs ninguno en el grupo extraperitoneal. Observamos seis casos con complicaciones postquirúrgicas precoces en el grupo transperitoneal (20.7%) y tres (9.7%) en el extraperitoneal. Por el contrario, la tasa de complicaciones tardías fue de 6.9% (2/29) y 12.9% (4/31) respectivamente. Estas diferencias sin embargo no fueron estadísticamente significativas (Tabla 34).

**Tabla 34. Comparación de las complicaciones quirúrgicas**

	Grupo		<i>p</i>
	Extraperitoneal n=31 n (%)	Transperitoneal n=29 n (%)	
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	7 (22.5)	12 (41.4)	0.166
<i>Intraoperatorias</i>	0	4 (13.8)	0.516
<i>Postoperatorias</i>	7 (22.5)	8 (27.6)	0.245
Precoces ( $\leq 30$ días)	3 (9.7)	6 (20.7)	
Tardías ( $> 30$ días)	4 (12.9)	2 (6.9)	
<b>Sitio de la complicación</b>			0.927
<i>Vascular</i>	0	1 (3.4)	
<i>Intestinal</i>	1 (3.2)	2 (6.9)	
<i>Urinaria</i>	0	1 (3.4)	
<i>Linfática</i>	4 (12.9)	3 (10.3)	
<i>Pélvica</i>	3 (9.7)	2 (6.9)	
<i>Aórtica</i>	1 (3.2)	1 (3.4)	
<i>Otra</i>	2 (6.5)	5 (17.2)	
<b>Clasificación de complicación (Dindo)</b>			1
<b>Grado I–II</b>	2 (6.5)	3 (10.3)	
<b>Grado <math>\geq</math> III</b>	5 (16.1)	9 (31)	
<i>Grado III a</i>	2	1	
<i>Grado III b</i>	3	8	
<b>&gt;1 complicación grado &gt;III</b>	0	2 (6.9)	1
<b>Complicación asociada a la LND-PA</b>	2 (6.5)	4 (13.8)	0.417

La distribución anatómica de las complicaciones fue similar entre los grupos. En particular, la complicación más frecuente fue de tipo linfático (linfocele o linforrea). Identificamos cuatro casos (12.9%) en el grupo extraperitoneal y tres (10.3%) en el transperitoneal ( $p > 0.05$ ). Las complicaciones que predominaron en el grupo transperitoneal (5 casos) fueron de origen y mecanismo variado (infecciones de herida quirúrgica, dehiscencias, hematomas, entre otros).

Observamos más complicaciones graves (grado Dindo  $\geq$ III) en el grupo transperitoneal comparado con el grupo extraperitoneal (9 vs 5, respectivamente). Además, solo tuvimos más de una complicación grave en el grupo transperitoneal (2 vs 0).

Para identificar las complicaciones directamente relacionadas con la linfadenectomía paraaórtica nos basamos en: su localización anatómica (p. ej. se excluyeron lesiones en órganos o localizaciones distantes como vagina, pared abdominal, o vejiga), y en el tipo complicación (p. ej. no fueron considerados: linfocele exclusivamente pélvico, hernia abdominal de la herida quirúrgica, infección sistémica o local distante) (Tabla 35). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (posiblemente por el bajo número de incidencias), observamos una mayor morbilidad para el acceso transperitoneal comparado con el extraperitoneal. En concreto, apreciamos una mayor proporción de complicaciones relacionadas con el procedimiento aórtico en el grupo transperitoneal (4 vs 2). Además,

tuvimos cuatro complicaciones graves (grado  $\geq$  III), y tres de estas ocurrieron en el grupo transperitoneal. La única complicación vascular que presenciarnos fue una lesión de la vena cava en una paciente del grupo transperitoneal.

**Tabla 35. Morbilidad quirúrgica de la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica**

	<b>Grupo Extraperitoneal</b> n=31 <i>n (%)</i>	<b>Grupo Transperitoneal</b> n=29 <i>n (%)</i>	<b><i>p</i></b>
<b>Complicaciones relacionadas con la LPAL</b>	2 (6.5)	4 (13.8)	0.417
Grado I–II	1 (3.2)	1 (3.4)	1
Grado $\geq$ III	1 (3.2)	3 (10.3)	0.250
<i>Grado III a</i>	1	0	
<i>Grado III b</i>	0	3	
<b>Sitio de complicación</b>			0.600
<i>Vascular</i>	0	1	
<i>Intestinal</i>	0	2	
<i>Linfática</i>	2	1	
<b>Abandono de la LPAL</b> (imposible completarla)	1 (3.2)	3 (10.3)	0.346
<b>Conversión</b>			
LPAL a laparotomía	2 (6.4)	1 (3.4)	0.429
LPAL a transperitoneal	3 (9.7)	NA	NA

LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica. Las complicaciones fueron clasificadas según la clasificación de Dindo (Tabla 23). El valor *p* fue calculado mediante el test exacto de Fisher. NA: no aplicable

### 5.3.3. Impacto de la vía de abordaje en la morbilidad operatoria

Realizamos un análisis por regresión logística para evaluar los resultados quirúrgicos y la morbilidad según la vía de abordaje (convencional  $n = 30$ , o asistida por robot  $n = 30$ ) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Las características patológicas del tumor fueron similares entre los dos grupos de abordaje (tipo histológico, grado, estadio) ( $p > 0.1$ ).

Observamos una proporción ligeramente mayor de pacientes clasificadas como obesas en el grupo asistido por robot, aunque no fue estadísticamente significativo (mediana IMC 30.8 vs 26.4 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.081$ ). Sin embargo, al evaluar las medidas antropométricas que mejor estiman la obesidad visceral abdominal no vimos diferencias entre el grupo de laparoscopia

convencional y asistida por robot: circunferencia abdominal (mediana 104 vs 106 cm,  $p = 0.257$ ), WHR (mediana 0.9 vs 0.91,  $p = 0.471$ ), y SAD (mediana 220.5 vs 242 min,  $p = 0.531$ ). Respecto al recuento ganglionar aórtico, observamos una diferencia estadísticamente significativa a favor del abordaje convencional (mediana [rango] 13 [4–41] vs 10 [0–24],  $p = 0.016$ ). Del mismo modo, el número de ganglios supramesentéricos fue mayor con el abordaje convencional (mediana [rango] 7 [2–28] vs 5 [0–11],  $p = 0.001$ ). Por otro lado, no encontramos diferencias entre los ganglios recolectados por debajo de la arteria mesentérica inferior. No obstante, esta diferencia de tres ganglios de mediana en el recuento total (y de dos ganglios en el territorio supramesentérico) puede que no tenga mucha relevancia clínica. En lo que concierne a las variables operatorias, encontramos una menor morbilidad en el grupo intervenido con asistencia robótica. Justamente, estas pacientes presentaron menor tiempo quirúrgico (diferencia entre medianas  $-30$  min,  $p = 0.016$ ), menor sangrado estimado durante la cirugía (diferencia entre medianas  $-50$  mL,  $p = 0.058$ ), y menor proporción de complicaciones relacionadas con el procedimiento aórtico (0 vs. 6 casos del grupo de laparoscopia convencional,  $p = 0.024$ ).

Tuvimos una tasa de conversión similar para los dos tipos de abordaje. La tasa de conversión en general (incluyendo conversión de la linfadenectomía a transperitoneal o del resto de la cirugía a laparotomía) fue la misma en ambos grupos (cuatro casos en cada uno). La tasa de conversión de la linfadenectomía a laparotomía fue de 10% en el grupo convencional (3/30, 2 acceso extraperitoneal, 1 transperitoneal) vs 0 en el grupo asistido por robot ( $p = 0.076$ ). Tampoco hallamos diferencias respecto a la tasa de conversión del acceso extraperitoneal a transperitoneal (3.3% vs 6.7% respectivamente,  $p = 0.554$ ).

Igualmente, estudiamos la morbilidad según la interacción de las variables: vía de abordaje (convencional o robótica) y técnica de acceso (extraperitoneal o transperitoneal). No obstante, debido al escaso número de casos no fue posible realizar el análisis de todas las variables de morbilidad según los grupos de abordaje y acceso (grupos A–D, ver apartado 4.3.4).

Entre las variables operatorias (morbilidad indirecta) únicamente encontramos diferencias en el tiempo quirúrgico (Figura 38).

Observamos que el menor riesgo de complicaciones en general fue para el grupo extraperitoneal-robótico, sin ser estadísticamente significativo (OR 0.45, 95% CI, 0.042–4.77;  $p = 0.507$ ). También comprobamos que ese mismo grupo parecía tener menos fallos de la técnica, menos complicaciones relacionadas con la linfadenectomía y menos complicaciones graves (grado III), pero tampoco fue estadísticamente significativo.

Figura 38. Tiempo quirúrgico según abordaje y técnica de acceso

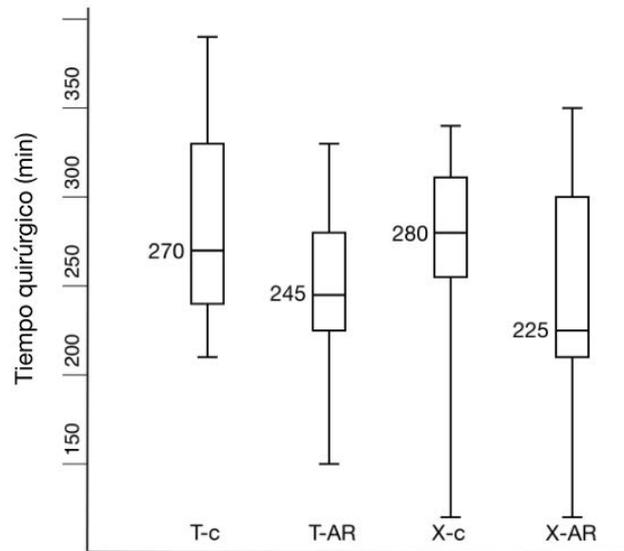


Diagrama de cajas comparativo de los 4 grupos. Las cajas corresponden al IQR (p25–p75), los extremos al rango (mínimo y máximo), y en medio se señala la mediana. T: acceso transperitoneal, X: acceso extraperitoneal, c: LPAL convencional, AR: LPAL asistida por robot. Comparación de grupos:  $p = 0.047$

---

Tabla 36. Comparación de las variables según el abordaje quirúrgico: convencional vs asistido por robot

	LPS convencional n = 30	LPS asistida por robot n = 30	<i>p</i>
<i>Variable</i>	<i>Mediana (rango) o n (%)</i> <i>IQR</i>	<i>Mediana (rango) o n (%)</i> <i>IQR</i>	
<b>Variables clínicas patológicas</b>			
Edad	63 (27–79) <i>IQR</i> 52–69	65 (45–84) <i>IQR</i> 60–69	0.370
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 (19.2–40.4)	30.8 (18.1–42.7)	0.081
SAD (mm)	220.5 (175–369)	242 (167–322)	0.531
AAC	4 (2–10)	4 (2–7)	0.628
Neoplasias endometriales	22 (71)	26 (90)	0.071 <sup>†</sup>
Neoplasias ováricas	9 (29)	3 (10)	–
Ganglios aórticos total	13 (4–41)	10 (0–24)	0.016 <sup>*</sup>
<i>Supramesentéricos</i>	7 (2–28)	5 (0–11)	0.001 <sup>*</sup>
<i>Inframesentéricos</i>	7 (2–19)	6 (0–14)	0.152
Tiempo operatorio (min)	270 (120–390)	240 (120–350)	0.016 <sup>*</sup>
Tiempo LPAL	90 (60–150)	90 (40–175)	0.373
Sangrado intraoperatorio	150 (5–1000)	100 (10–450)	0.058
Estancia hospitalaria	3 (1–61)	3 (1–7)	0.269
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	12 (38.7)	7 (24.1)	0.225 <sup>†</sup>
Intraoperatorias	4 (33.3)	0	0.086
Grado > III (Dindo)	9 (75)	4 (57)	0.419 <sup>†</sup>
Asociada a la LPAL	6 (50)	0 (0)	0.024 <sup>*,†</sup>
<i>Grado &gt; III (Dindo)</i>	4	0 (0)	0.086 <sup>†</sup>

LPS: laparoscopia, IQR: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal en kg/m<sup>2</sup>, SAD: diámetro abdominal sagital, AAC: índice de comorbilidad ajustado a la edad (Charlson). LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica. El valor *p* fue calculado mediante el test de Mann-Whitney o Chi cuadrado (†) según el tipo de variable. \*: estadísticamente significativo.

#### 5.3.4. Impacto de la obesidad en la morbilidad operatoria

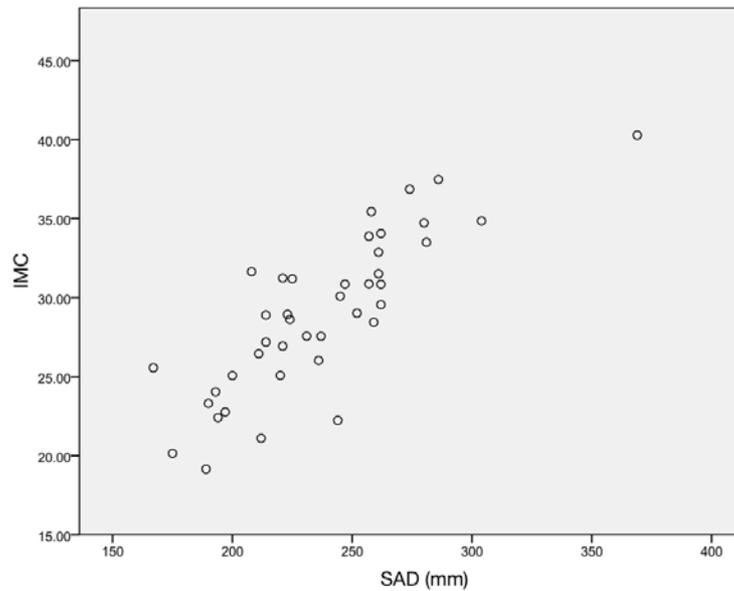
Las medidas antropométricas utilizadas para cuantificar y clasificar la obesidad fueron similares entre los grupos de estudio (Tabla 28).

Dado que la medida del SAD nunca había sido evaluada en este tipo de pacientes, la comparamos con las medidas tradicionales y más conocidas (IMC, WHR, etc.). Observamos una correlación positiva entre todas estas variables antropométricas. El índice de correlación (Pearson) entre IMC–SAD, circunferencia abdominal–SAD, y WHR–SAD fue respectivamente de 0.839, 0.744, y 0.544 ( $p < 0.001$  para cada correlación). Tras explorar cada variable de morbilidad, no encontramos diferencias entre las dos técnicas de abordaje en cuanto a la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera (datos no presentados). En cambio, observamos diferencias en la morbilidad operatoria entre los grupos según el IMC y el SAD. Dado que el IMC es la forma más extendida de evaluar la obesidad, comparamos entre los grupos del estudio la asociación del IMC y el SAD con cada variable de morbilidad, mediante un modelo de regresión logística.

Pudimos determinar el SAD mediante RM únicamente en 41 pacientes y todas eran casos de cáncer de endometrio. Las pacientes con diagnóstico de CEO tenían imágenes de TC abdominopélvica disponibles, pero eran previas a la cirugía, por lo que en las imágenes estaba presente la tumoración anexial que aumentaba el diámetro abdominal. Por esto no consideramos válida la medida del SAD en estos casos, al estar falsamente aumentada por el efecto de la masa anexial y no reflejar el contenido abdominal real, incluyendo la grasa visceral. Adicionalmente, en 7 pacientes no fue posible medir el SAD en las imágenes de RM preoperatoria. Así pues, realizamos el análisis de las diferentes variables y su interacción con el SAD en esta muestra de 41 pacientes.

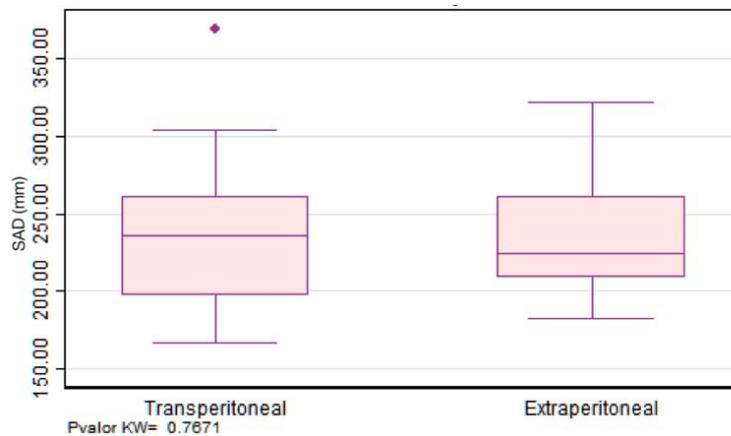
Primeramente, observamos que existe una buena correlación entre las medidas del SAD y el IMC ( $\rho=0.839, p < 0.01$ ) (Figura 39).

**Figura 39. Correlación entre IMC y SAD**



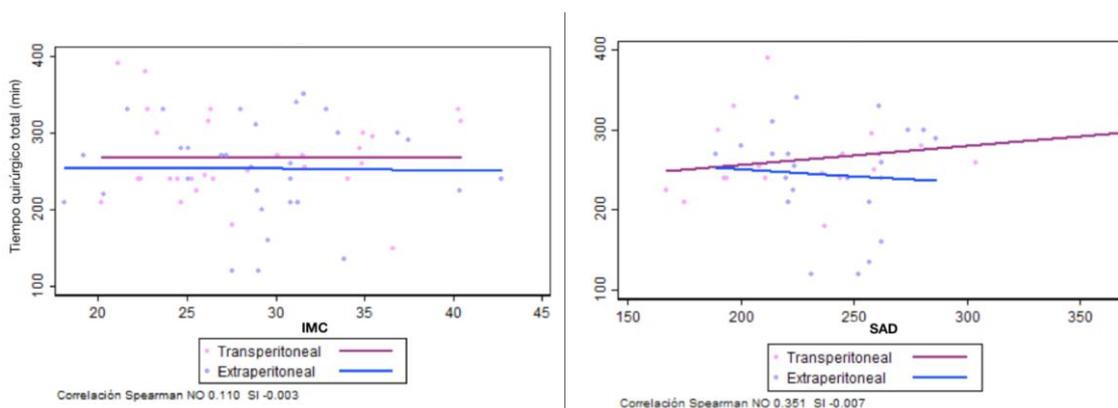
La mediana (rango) del SAD fue similar en los dos grupos de estudio, siendo de 236 mm (167–369) en el grupo transperitoneal y de 224 mm (183–322) en el extraperitoneal ( $p = 0.769$ ) (Figura 40).

**Figura 40. Diagrama de cajas para el SAD según el grupo**



En cuanto al tiempo operatorio total, no encontramos diferencias entre los grupos al evaluar el IMC. Sin embargo, en el grupo transperitoneal, se observó una tendencia hacia un mayor tiempo operatorio a medida que aumentaba el SAD. Esto no fue así para el grupo extraperitoneal ( $p = 0.445$ ) (Figura 41).

**Figura 41. Relación entre obesidad y tiempo quirúrgico: IMC vs. SAD**



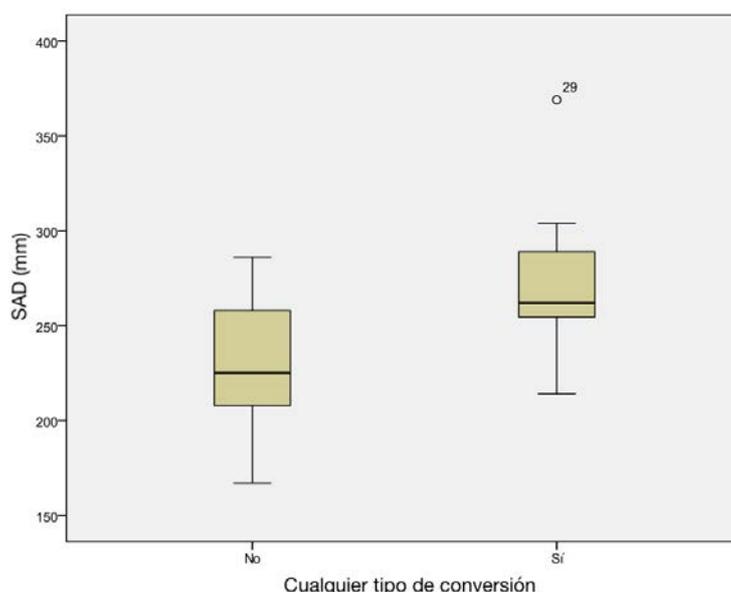
Al analizar el SAD ajustado por el área de superficie corporal (BSA), los resultados fueron los mismos, pero con una mayor diferencia entre los grupos, sin llegar a alcanzar la significación estadística ( $p = 0.16$ ).

En cuanto al tiempo de la linfadenectomía paraaórtica observamos lo mismo, en la gráfica de la interacción del IMC con el tiempo del procedimiento aórtico, las líneas fueron paralelas (no hay interacción). Por el contrario, al evaluar el SAD, vimos una tendencia a mayor tiempo requerido para la linfadenectomía a medida que aumentaba el SAD en el grupo del abordaje transperitoneal, pero no así en el extraperitoneal ( $p = 0.35$ ).

Respecto a las seis conversiones en conjunto (apartado 5.3.2), observamos que a mayor SAD hay una mayor probabilidad estadísticamente significativa de conversión (Figura 42). Las pacientes que requirieron de algún tipo de conversión quirúrgica tenían de media 46.3 mm más de SAD comparado con las que no la requirieron ( $p = 0.03$ ). Al comparar los grupos, observamos que en el grupo transperitoneal las pacientes que no requirieron conversión tenían de media 112 mm menos de SAD (95% CI, -56; -168 mm,  $p = 0.001$ ). Sin embargo, en el grupo extraperitoneal, a pesar de observar una diferencia en el SAD en la misma dirección, ésta no fue significativa (diferencia media -12.5 mm, 95% CI, -44.3; +19.2 mm,  $p = 0.418$ ).

Lo anterior sustentaría el impacto que tiene la obesidad intraabdominal en la dificultad de la cirugía, especialmente en el grupo transperitoneal, y de los riesgos asociados a la misma.

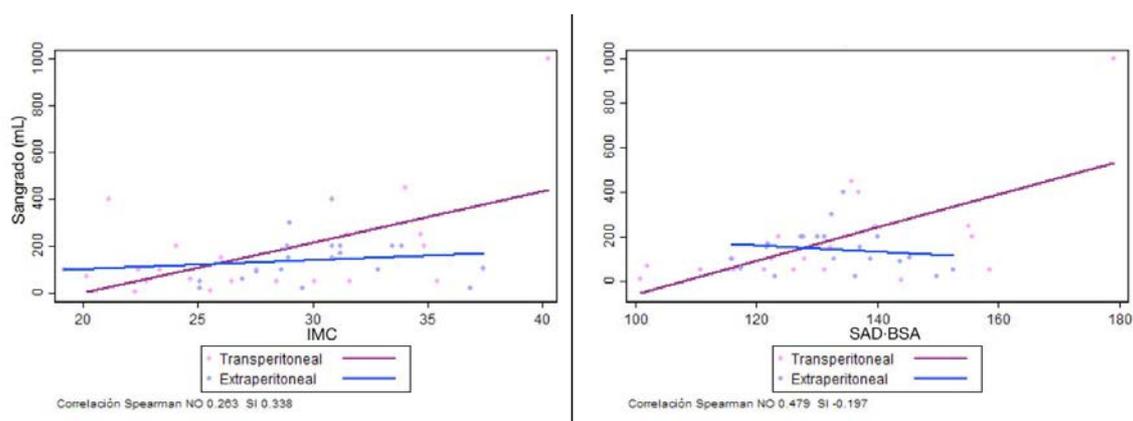
**Figura 42. Conversión quirúrgica y SAD**



También se estudió la relación que existía entre el IMC y el SAD con el sangrado quirúrgico, comparando los dos grupos del estudio. Se observó una tendencia a presentar mayor sangrado operatorio a mayor SAD y mayor IMC en el grupo transperitoneal, pero no así en el extraperitoneal. No obstante, esto no fue estadísticamente significativo para el IMC ( $p = 0.082$ ) pero sí lo fue para el SAD ( $p = 0.038$ ), y la diferencia fue mayor al corregir el SAD por la superficie corporal (BSA) ( $p = 0.013$ ) (Figura 43).

En cuanto a las complicaciones, la media del SAD fue similar en las pacientes que presentaron complicaciones y en las que no ( $n=41$ , 237.9 vs 234.0 mm,  $p = 0.8$ ). Sin embargo, al evaluar el SAD y las complicaciones en cada grupo del estudio sí hallamos diferencias. La tendencia observada es que a mayor SAD en el grupo transperitoneal mayor es la probabilidad de presentar complicaciones quirúrgicas, y no así en el grupo extraperitoneal; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Específicamente, en el grupo transperitoneal, las pacientes las que presentaron complicaciones tenían de media 9.07 mm más de SAD que las que no las tuvieron ( $p = 0.735$ ). En cambio, en el grupo extraperitoneal parecía que con menor SAD había más probabilidad de tener complicaciones (diferencia media 18.34 mm,  $p = 0.375$ ).

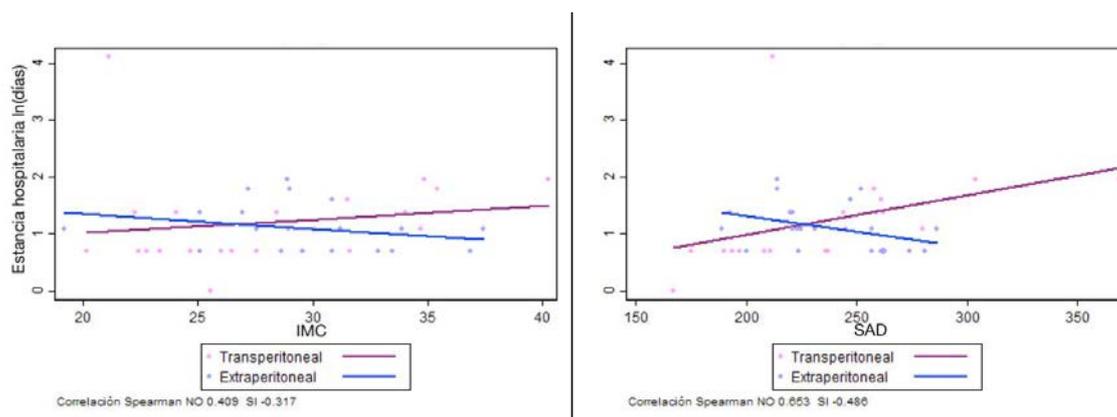
**Figura 43. Relación entre obesidad y sangrado operatorio: IMC vs. SAD**



Al analizar el sangrado en el modelo de regresión, se calculó que por cada 10 mm que aumenta el SAD en el grupo transperitoneal el sangrado operatorio se incrementaba 32.7 mL (95% CI, 19.7; 45.6 mL), mientras que en el grupo extraperitoneal no se observó esta tendencia (diferencia media +5.42 mL, 95% CI, -34; +4.5 mL,  $p = 0.038$ ). Por el contrario, no se observaron diferencias en cuanto al cambio del hematocrito entre los grupos según el SAD ni el IMC.

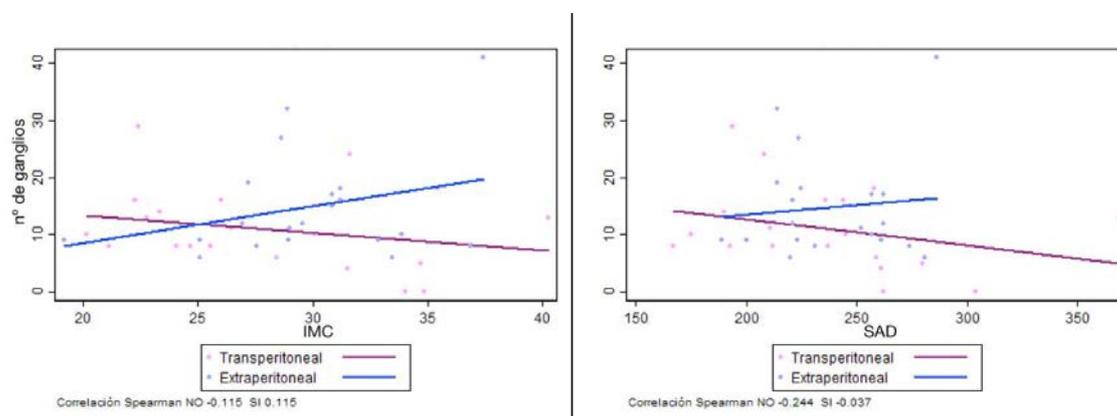
En lo que respecta el tiempo de hospitalización, observamos que en el grupo transperitoneal a medida que aumentaba el SAD aumentaba significativamente la estancia hospitalaria. En cambio, esto no fue así para el grupo extraperitoneal ( $p = 0.034$ ). Al compararlo con el IMC, a pesar de observar una tendencia similar, la interacción no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.246$ ) (Figura 44). Para evaluar esta relación fue necesario utilizar el logaritmo natural (ln) de la estancia hospitalaria (en días) dado que hubo un caso que estuvo ingresado 61 días, y este valor extremo (*outlier*) dificultaba la visualización en el modelo de regresión. Tras convertir los resultados del modelo se estimó que para las pacientes del grupo transperitoneal, por cada 10 mm que aumentaba el SAD, la estancia hospitalaria se incrementaba 10 días, no así en el grupo extraperitoneal ( $p = 0.034$ ).

**Figura 44. Relación entre obesidad y estancia hospitalaria: IMC vs. SAD**



Respecto a la variable principal (número de ganglios), también encontramos diferencias entre los grupos según las medidas de obesidad. Se observó una tendencia a un menor número de ganglios a medida que aumenta el SAD para las pacientes del grupo transperitoneal, y no así en el grupo extraperitoneal; si bien la interacción no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.353$ ). Paralelamente, al evaluar el IMC se encontró la misma interacción (menos ganglios a mayor IMC en el grupo transperitoneal y no en el extraperitoneal) ( $p = 0.07$ ) (Figura 45).

**Figura 45. Relación entre obesidad y número de ganglios: IMC vs. SAD**



### 5.3.5. Análisis de supervivencia

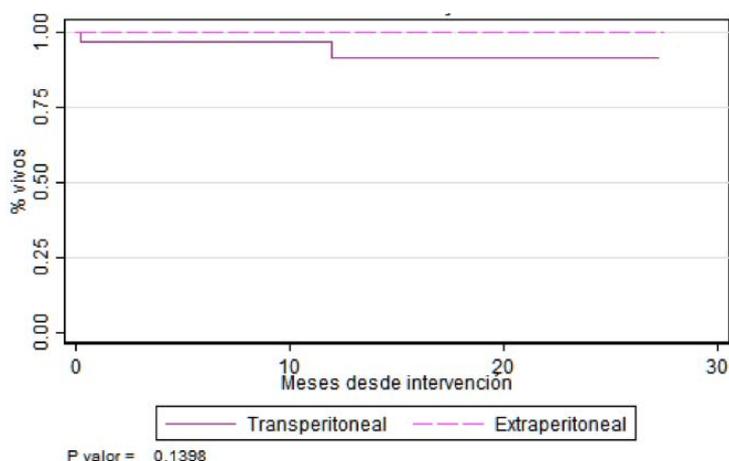
Al finalizar el estudio, se registraron tres muertes, sin embargo, ninguna pudo ser relacionada causalmente con la intervención. Todos los casos fueron en el grupo transperitoneal. Uno de ellos era una paciente que desarrolló un síndrome de compresión de la vena cava superior tras un diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de células grandes de pulmón con metástasis mediastínicas, retroperitoneales, y cerebrales. Falleció por un taponamiento cardíaco secundario a la infiltración neoplásica. El otro caso fue una mujer con antecedente de cáncer de mama que presentó una recidiva mediastínica de dicha neoplasia y finalmente falleció por

este motivo. El tercer caso fue una paciente con síndrome de Lynch cuya causa de muerte estuvo asociada a un accidente cerebrovascular durante el postoperatorio.

Asimismo, la tasa de mortalidad específica fue del 0.23 (95% CI, 0.03–0.82).

La media de seguimiento fue de 30 meses y la supervivencia global fue del 95.8% (95% CI, 83.52–98.96), 91.2% para el grupo transperitoneal y 100% para el extraperitoneal ( $p = 0.139$ ) (Figura 46).

**Figura 46. Comparación de la función de supervivencia global (Kaplan-Meier)**

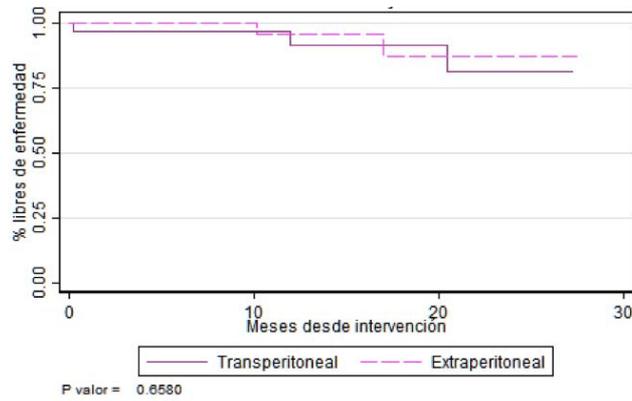


La supervivencia libre de enfermedad en toda la muestra fue de 83.75% (95% CI, 62.54–93.52) y al comparar los dos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Figura 47).

Evidenciamos tres recidivas durante el seguimiento. El primer caso fue el de una paciente de 46 años que fue diagnosticada de CEO de histología endometriode G2 y tras la cirugía de estadificación (LPAL asistida por robot transperitoneal) se catalogó como un estadio IC2 (FIGO 2014). Luego de recibir tratamiento con QT, presentó a los 20 meses de la intervención una recidiva ganglionar y carcinomatosis. La segunda paciente tenía 64 años y había sido intervenida por un carcinoma endometrial mixto G3 (endometriode con 10% de células claras) con estadio IB postquirúrgico (LPAL asistida por robot extraperitoneal). Tras recibir RT pélvica adyuvante, a los 16 meses de la cirugía presentó una metástasis pulmonar (confirmada tras biopsia por toracotomía). La tercera paciente tenía 67 años y había sido intervenida por un carcinoma endometrial seroso G3, estadio IIIA (LPAL asistida por robot extraperitoneal), por lo que recibió tratamiento adyuvante con QT y RT pélvica externa. A los 10 meses de la cirugía se diagnosticó una recidiva por carcinomatosis peritoneal.

Al no ser operables, todas estas pacientes fueron tratadas en oncología médica con QT o bien dentro de ensayos clínicos de la misma unidad. Al finalizar el estudio, dos de ellas se encontraban vivas con enfermedad y una estaba libre de enfermedad.

**Figura 47. Comparación de la función de supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier)**





## 6. DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio y ovario son dos de las neoplasias que más impacto tienen en la salud de las mujeres hoy en día si tenemos en cuenta su incidencia, la ausencia de un cribado poblacional, su mortalidad, y sobre todo la controversia que existe respecto a su tratamiento. Actualmente, la cirugía mínimamente invasiva es innegablemente una herramienta habitual de los ginecólogos oncólogos, y hay evidencia robusta que sustenta su uso tanto en pacientes con cáncer de endometrio como de ovario (apartado 1.3.3). No obstante, en el cáncer de endometrio existe una marcada desigualdad en el tratamiento quirúrgico de las pacientes, especialmente en cuanto a las vías de abordaje se refiere. Una encuesta llevada a cabo entre 406 miembros de la SGO en 2009 puso de manifiesto que el 40% de ellos seguían prefiriendo la laparotomía para la mayoría de los casos, un 31% utilizaba la asistencia robótica y el 29% realizaba laparoscopia convencional [385]. Además, un 10% de los encuestados manifestó no realizar linfadenectomía rutinaria en tumores G3, y cuando realizaban una linfadenectomía, el 50% lo hacía solo hasta la arteria mesentérica inferior (apenas un 11% completaba la disección hasta la vena renal). Por otro lado, una encuesta realizada en 2015 por la ESGO a 349 miembros de 42 países europeos reveló que solo el 43.6% de los encuestados refería sentirse cómodo y con la confianza suficiente para realizar una linfadenectomía paraaórtica laparoscópica hasta la vena renal [625]. En contraste, la proporción correspondiente para el mismo procedimiento por laparotomía fue de 70.3%. Adicionalmente, Chiva et ál. reportaron que en el grupo de encuestados acreditados—a pesar de tener una formación subespecializada en ginecología oncológica— solo el 64.8% había recibido formación específica en procedimientos laparoscópicos oncológicos. Paralelamente, en Japón, de acuerdo al registro de tumores del 2012, solo el 40% de las pacientes con cáncer de ovario en estadio inicial fueron sometidas a una linfadenectomía pélvica y paraaórtica [432].

En nuestra opinión, dado que ya existe evidencia grado A respecto al beneficio de la cirugía mínimamente invasiva en cáncer de endometrio, se debería hacer el máximo esfuerzo por utilizar técnicas de mínima invasión en el tratamiento de estas pacientes. Justamente, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en nuestra unidad entre 1994 y 2010, que incluyó 726 pacientes con cáncer de endometrio, se observó que con el tiempo esta proporción de casos fue aumentando a la vez que la tasa de laparotomía decrecía (tasa de laparotomía, 1994–2000: 99.3%, 2006–2010: 39.1%). Sin embargo, en dicha serie, la realización de una linfadenectomía

pélvica y/o paraaórtica dependía de los hallazgos preoperatorios (histopatología de la biopsia endometrial e imágenes de la RM). Solo se completó la linfadenectomía sistemática pélvica y aórtica en el 27% de los casos, a pesar de que el 86.9% de las pacientes era de riesgo intermedio-alto. Esto refleja el pobre rendimiento de la estadificación preoperatoria [626].

En ambas enfermedades, la cirugía tiene un papel fundamental en el proceso de estadificación y tratamiento.

La extensión a los ganglios linfáticos, especialmente los aórticos, es un factor determinante en el pronóstico y el tratamiento de estas pacientes, ya que además de aportar información acerca de la supervivencia y el riesgo de recidiva, permite ajustar el tratamiento adyuvante de cada paciente (capítulo 1.3). Respecto al papel terapéutico de la linfadenectomía, sigue existiendo incertidumbre y debate, tanto en el cáncer de endometrio como en el de ovario (apartado 1.3.3.1). No cabe duda de que el beneficio de conocer el pronóstico y la posibilidad de adaptar el tratamiento adyuvante a medida de cada paciente es suficiente para considerar útil esta intervención cuando está indicada. Por esto creemos que continuar investigando exhaustivamente el efecto terapéutico de la linfadenectomía no está justificado. De hecho, un estudio de coste-efectividad evaluó los costes de seguir investigando este asunto, y reveló el alto gasto que esto supondría para la sociedad (hasta \$100 000 dólares americanos por QALY ganado). También puso de manifiesto la necesidad de contextualizar estos gastos en función de las prioridades de cada población, por lo tanto, es posible que sea más beneficioso invertir en estrategias que disminuyan la incidencia del cáncer y no en el tratamiento quirúrgico [627]. Por consiguiente, llevar a cabo tal investigación podría ser cuestionable en el contexto de la salud pública, visto su elevado precio y dificultad frente al incierto beneficio para la sociedad.

El compromiso ganglionar aórtico está presente incluso en estadios presuntamente iniciales. Afecta al 6–12% de las pacientes con cáncer de endometrio de histología no endometriode limitado al útero, y hasta al 31% de las pacientes con CEO sin extensión peritoneal.

La estadificación preoperatoria o clínica no es posible en el cáncer de endometrio ni ovario por su bajo rendimiento. Este es uno de los motivos por el cual la FIGO en 1988 recomendó la estadificación quirúrgica, y en 2009 reafirmó su posición [122].

Por otra parte, a pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico por imagen, las pruebas disponibles hoy en día carecen de precisión suficiente para evaluar la extensión linfática de

pequeño volumen, lo cual impide realizar una correcta estadificación prequirúrgica no invasiva (apartado 1.3.2.1).

La única alternativa a la estadificación radiológica preoperatoria es la evaluación histopatológica intraoperatoria, para identificar aquellas variables determinantes de riesgo (invasión miometrial, grado histológico, invasión linfovascular, tamaño tumoral y afectación ganglionar). Desafortunadamente esta estrategia no es coste-efectiva y su rendimiento diagnóstico tampoco es bueno (apartado 1.3.2.2).

En cuanto al CEO, existe evidencia robusta que respalda la realización de la linfadenectomía sistemática en los estadios iniciales. En efecto, tras la publicación de grandes ensayos clínicos como el ICON1, y el ACTION (apartado 1.2.5.2) está claro que la linfadenectomía paraaórtica tiene un importantísimo valor pronóstico y de estadificación. La valoración ganglionar permite identificar a aquellas pacientes con metástasis aórticas aisladas (proporción estimada del 10%) que se beneficiarían de QT adyuvante, y a la vez identificar aquellas con tumores confinados al ovario que podrían evitar un tratamiento quimioterápico citotóxico con su conocida morbilidad. En el CEO avanzado, sigue habiendo cierta controversia, sobre todo desde la publicación del esperado estudio LION. Todavía faltan datos para determinar si la linfadenectomía sistemática en estas pacientes mejora la supervivencia. Por esto se debería sopesar la potencial morbilidad de la cirugía y discutir con cada paciente las alternativas de tratamiento en función de su riesgo individual y sus preferencias (apartado 1.3.3.1.2).

Por todo lo anterior, hoy en día la FIGO y la mayoría de las sociedades de ginecología oncológica a nivel mundial recomiendan la evaluación histopatológica ganglionar en todas las pacientes con cáncer de ovario de presunto estadio inicial y en aquellas con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

Una vez seleccionadas aquellas pacientes que requieren una evaluación quirúrgica del área paraaórtica, se debe elegir una técnica de abordaje y de acceso a los ganglios. Las dos técnicas disponibles para la evaluación del área paraaórtica que comparamos en el presente trabajo han sido descritas previamente (apartados 1.3.3.3 y 1.3.3.4) y es evidente que cada una tiene ventajas y desventajas (Tabla 37). Aunque ya se dispone de bastante evidencia que sustenta el beneficio del abordaje laparoscópico extraperitoneal sobre el transperitoneal en el cáncer

de cérvix [569,576,628], esta técnica ha sido poco estudiada en pacientes con cáncer de endometrio y ovario.

**Tabla 37. Ventajas y desventajas del acceso transperitoneal vs extraperitoneal**

	<b>TRANSPERITONEAL</b>	<b>EXTRAPERITONEAL</b>
<b>VENTAJAS</b>	Anatomía similar a laparotomía	Mejor visualización: uréter siempre a la vista, asas intestinales fuera del campo
	Mejor visualización y acceso quirúrgico de la anatomía del lado derecho	Acceso fácil a ganglios infrarrenales y latero-aórticos izquierdos (los más frecuentemente afectados)
	Más años de desarrollo de la técnica y más popularidad entre la mayoría de ginecólogos oncológicos	Solo dos cirujanos trabajando ergonómicamente
		No requiere posición de Trendelenburg Menor curva de aprendizaje <sup>1</sup> Permite conversión a transperitoneal en caso de fallo de la técnica <sup>2</sup>
<b>DESVENTAJAS</b>	Acceso difícil a ganglios supramesentéricos	Acceso difícil a ganglios derechos, sobre todo interaortocavos
	Tres cirujanos y menor ergonomía	Fallos técnicos que impiden realizarla (rotura accidental del peritoneo)
	Requiere importante Trendelenburg Asas intestinales presentes dificultan el procedimiento	
	Mayor curva de aprendizaje	

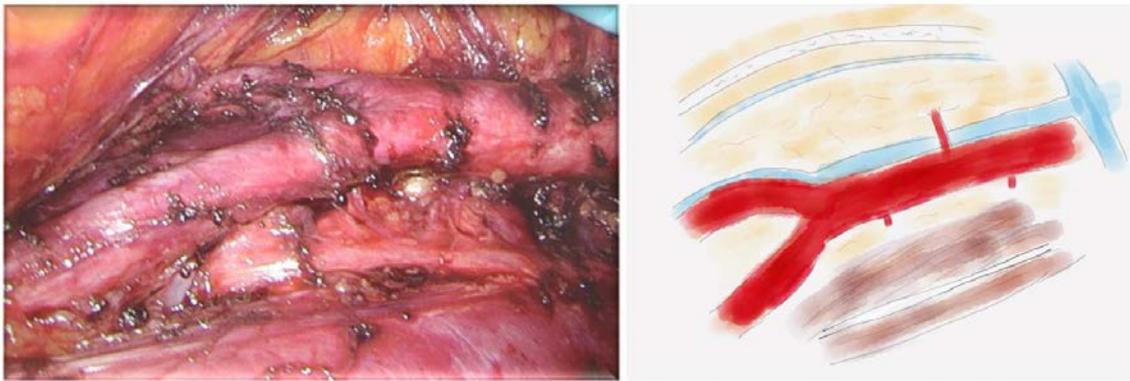
(1) Comparado con la transperitoneal en personas con habilidades y entrenamiento previo en laparoscopia, (2) En casos de rotura peritoneal o dificultad para acceder a todos los territorios

En la cirugía mediante acceso extraperitoneal, las ventajas de trabajar en el espacio retroperitoneal son varias (Tabla 37). En primer lugar, lo que es más evidente es la ausencia de todo el contenido de la cavidad peritoneal—en especial de las asas intestinales— en el campo quirúrgico. En contraste, durante la técnica transperitoneal se deben separar las asas intestinales que a menudo dificultan la visualización y están expuestas a potenciales lesiones quirúrgicas durante el procedimiento. Además, al evitar manipular e incidir el peritoneo se producen menos adherencias, como fue demostrado por Ocelli et ál. en un modelo animal [570], aunque hay pocos datos en humanos. Esto es importante sobre todo en aquellas pacientes que serán sometidas a radioterapia adyuvante, puesto que algunos estudios han observado una menor morbilidad asociada a la RT si se realiza la cirugía por vía extraperitoneal [401,569,629]. En consecuencia, parece evidente que la morbilidad de la técnica extraperitoneal es menor. Ciertamente, los estudios retrospectivos comparativos

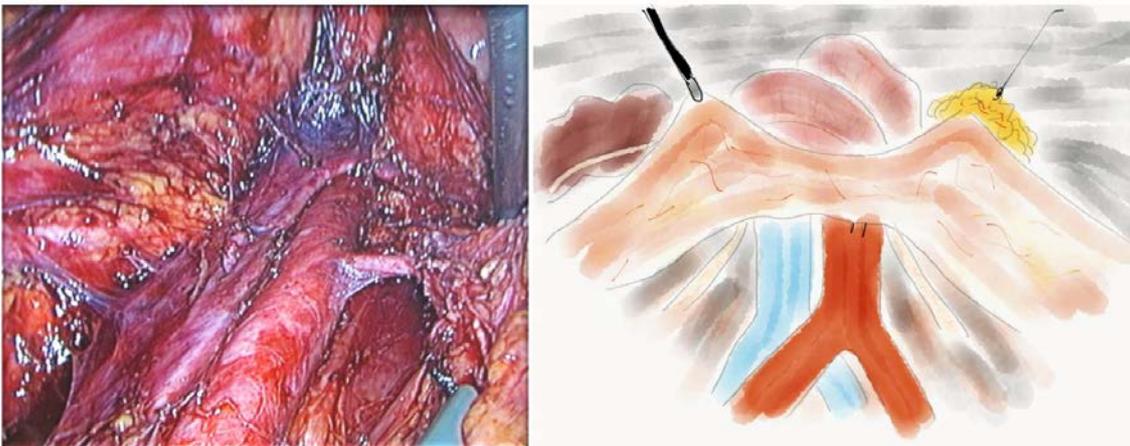
(¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) y un metaanálisis publicado recientemente sustentan esta observación [630].

El acceso extraperitoneal ofrece por otro lado una mejor visualización de las estructuras retroperitoneales—especialmente del lado izquierdo, donde se encuentran la mayoría de las metástasis (Figura 48 y Figura 49). Esta visualización mejorada del retroperitoneo permite identificar correctamente la anatomía, que con relativa frecuencia presenta anomalías o variantes anatómicas [631,632], y así evitar lesiones quirúrgicas.

**Figura 48. Visualización endoscópica y esquemática de la LPAL extraperitoneal**



**Figura 49. Visualización endoscópica y esquemática de la LPAL transperitoneal**



Estas ventajas han sido demostradas en otro estudio reciente que ha expuesto una técnica para realizar la totalidad de la cirugía (histerectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica) mediante el acceso extraperitoneal con resultados interesantes [465].

El otro contenido que es evitado en el acceso extraperitoneal es la grasa intraabdominal visceral, que se encuentra en abundancia especialmente en las pacientes obesas. En cambio, en el acceso transperitoneal dicha adiposidad es ineludible e incrementa la dificultad técnica y la morbilidad del procedimiento (apartado 1.3.3.2.4).

El acceso extraperitoneal tiene no obstante algunos inconvenientes. La principal desventaja de la técnica es el fracaso de la misma. Esto implica la conversión a otra técnica o vía de acceso que puede ser bien la transperitoneal laparoscópica o la vía laparotómica. La tasa de conversión de la técnica extraperitoneal reportada en la literatura es de 0–14.3% [526] y seguramente esta variación dependa de la causa de dicha conversión. En la mayoría de los casos, la causa es una fuga de gas provocada por la rotura accidental del peritoneo. Sin embargo, en los casos en los que falla esta técnica siempre se puede convertir a un acceso transperitoneal sin necesidad de realizar una laparotomía, cosa que no se puede hacer en el sentido inverso.

### **6.1. Resultados globales del estudio**

La proporción de casos en nuestro estudio es congruente con la prevalencia de estas dos neoplasias, siendo el cáncer de endometrio mucho más frecuente (80% de los casos en nuestro estudio).

La distribución de los casos según el estadio y la histología es similar a la reportada por otros autores con cohortes similares [428,633,634].

En el presente estudio el 45% de los estadios preoperatorios no coincidieron con el estadio tras la estadificación quirúrgica. Tras la cirugía todos fueron supraestadificados (*upstaged*). Concretamente, de 33 pacientes con cáncer de endometrio presuntamente limitado al útero (estadio I), dos de ellas (6%) acabaron siendo reestadificadas a un estadio III por compromiso ganglionar (una fue estadio IIIC1 y la otra IIIC2). Paralelamente, en nuestra unidad, entre los años 1994 y 2010 se operaron 726 pacientes con cáncer de endometrio, y en esa serie la sensibilidad diagnóstica de la RM para la evaluación de la infiltración miometrial fue de 0.33 y la especificidad de 0.88 con una exactitud de diagnóstico del 70.4% y un VPN del 73%. Además, el coeficiente kappa para el análisis de la infiltración miometrial entre la RM y el estudio anatomopatológico definitivo fue pobre,  $\kappa = 0.24$  (95% CI, 0.08–0.39) [626].

Todo ello respalda la estadificación quirúrgica completa incluyendo la valoración ganglionar aórtica en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto.

En contraste, ninguna de las 8 pacientes con CEO de nuestra muestra fue supraestadificada. No obstante, hay que tener en cuenta el escaso número de casos que tuvimos (12) y la proporción habitual de casos con compromiso aórtico en estadios iniciales (hasta 30%).

## **6.2. Recuento del número de ganglios aórticos**

### **6.2.1. Recuento ganglionar aórtico total**

El objetivo principal del presente estudio fue determinar si el número de ganglios obtenido por ambas técnicas era diferente. Tras nuestro análisis, al no poder rechazar la hipótesis nula, la respuesta es que no existen diferencias. En efecto, el recuento ganglionar total de ambas técnicas fue similar (mediana [rango] 12 [4–41] vs 13 [0–29], extraperitoneal vs transperitoneal,  $p = 0.719$ ).

Los resultados de los estudios retrospectivos publicados hasta la fecha han sido similares, aunque algo heterogéneos (). Algunos grupos encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque varios estudios presentaron limitaciones que dificultan interpretar estos hallazgos. Además, algunas diferencias observadas, aunque alcanzaron la significación estadística, desde el punto de vista clínico es incierto si esto realmente puede tener impacto en la supervivencia o riesgo de recidiva.

Tabla 38. Estudios que comparan la LPAL extraperitoneal y transperitoneal

	Tipo de estudio	Grupos de estudio	Ganglios aórticos	Tiempo quirúrgico total (min)	Conversiones (%)			Complicaciones (%)		
					Laparotomía	Ep a Tp	Intraop.	Intraop.	Postop.	
<b>Morales 2013</b>	Obs. retrospectivo n=47 CC, CE, EOC	28 Ep	15 ± 5.9	173 ± 51*	3.5	NA	7.1	3.6		
		19 Tp	17.4 ± 8.6	211 ± 18*	0		0	5.3		
<b>Pakish 2014</b>	Obs. retrospectivo n=194 CE	34 Ep	10 (4-22)*	339.5 (242-453)	0	8.8	5.9	0		
		160 Tp	4.5-5 (1-24)*	286-297.5 (101-633)	11.8		4.4	3.8		
<b>Akladios 2014</b>	Obs. retrospectivo n=72 CC, CE, EOC	21 Ep	13 (3-25)*	125.6 (45-180)*	0	14.2	14.3	23.8		
		51 Tp	16 (4-37)*	200 (35-360)*	1.3		9.8	31.3		
<b>O'Hanlan 2015</b>	Obs. retrospectivo n=115 CC, CE, EOC	79 Ep	26 (1-36)*	235 (141-406)*	2.5	0	2.5	0		
		36 Tp	15.5 (0-38)*	195 (124-348)*	8.3		11.1	0		
<b>Naoura 2016</b>	Obs. retrospectivo PSM n=129 CC, CE, EOC, Va/V	67 Ep	12 ± 6*	108 ± 62	4	4.5	4	10*		
		62 Tp	15 ± 5*	110 ± 41	7		10	24*		
<b>Díaz-Feijoo 2016</b>	RCT Prospectivo n=60 CE, EOC	31 Ep	14.4 (4-41)	260 (120-350)	3.2	13.8	0	22.5		
		29 Tp	13.3 (4-29)	255 (150-390)	3.4		13.8	27.6		

Los datos son porcentajes, medianas (min-máx.) o medias ± DE (desviación estándar) según el estudio. Las diferencias entre los grupos (Ep vs. Tp) no fueron estadísticamente significativas (o el valor P no fue proporcionado), a menos que se especifique lo contrario. Obs.: observacional, RCT: ensayo clínico aleatorizado, CE: Cáncer de Endometrio, CC: Cáncer Cervical, EOC: Cáncer Epitelial de Ovario (incluye casos de trompa o peritoneo), Va/V: cáncer de vagina o vulva, PSM: pareamiento por puntaje de propensión o *Propensity Score Matching*, Tp: Transperitoneal, Ep: Extraperitoneal, NA: no especificado. \* p<0.05. Ver texto para explicación detallada.

La serie más grande y con mayor trayectoria es la del grupo de Lille en Francia (Tabla 39) [635]. Leblanc et ál. compararon en esta serie tres diferentes abordajes (laparotomía, laparoscopia transperitoneal y extraperitoneal), y para el acceso transperitoneal, compararon la linfadenectomía hasta inframesentérica y hasta la vena renal (infrarrenal). Observaron que por medio de la vía extraperitoneal se obtuvieron más ganglios (media para la extraperitoneal y transperitoneal  $21.1 \pm 9.6$  vs  $17 \pm 9$  respectivamente), aunque la diferencia entre estos dos accesos no es clínicamente relevante y tampoco alcanza la significación estadística.

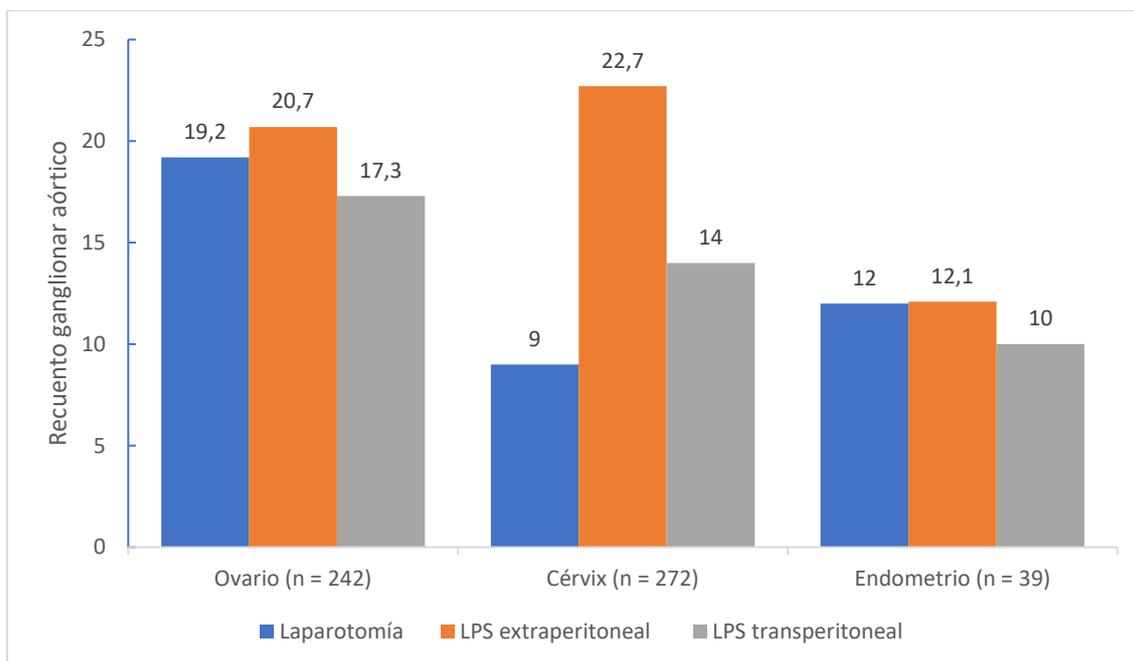
**Tabla 39. Comparación de resultados de la LPAL extraperitoneal y transperitoneal. Serie retrospectiva de Lille (1992–2007)**

	Extraperitoneal infrarrenal	Transperitoneal infrarrenal	Transperitoneal inframesentérica
Nº de casos	377	91	31
Edad	46 (9–78)	45 (16–84)	40 (26–48)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 (19–51)	23,9 (19–36)	22 (17–28)
Tiempo quirúrgico (min)	155 ± 25	163 ± 30	50 ± 15
Hospitalización (días)	1,4 (1–8)	2,3 (1–12)	3,2 (3–10)
Nº de ganglios	21,1 ± 9,6	17 ± 9	7,1 ± 4
Fracaso/interrupción	8 (2.1%)	5 (5.5%)	2 (6.5%)
Fallecimiento	1 (0.2%)	–	–
Lesión vascular	3 (0.8%)	5 (5.5%)	2 (6.5 %)
Complicación visceral	5 (1.3%)	1 (1%)	1
Linfocele	26 (6.9%)	3 (3.3%)	3
Linfedema	4 (1%)	1 (1%)	–

Los datos están expresados en medias ( $\pm$  desviación estándar), o (rango: mínimo–máximo), y en nº de casos (%). Ver texto para detalles y referencia.

En otro análisis retrospectivo del mismo equipo entre 2000 y 2007, compararon el número de ganglios obtenidos según el abordaje y el tipo de neoplasia. En todos los casos la técnica extraperitoneal obtenía un mayor recuento ganglionar (Figura 50).

**Figura 50. Recuento ganglionar según acceso y tipo de neoplasia, resultados del grupo de Lille (2000–2007)**



El estudio retrospectivo de Pakish et ál. también describió una diferencia en el número de ganglios obtenidos con cada técnica (diferencia media de 5–5.5 ganglios) [524]. En primer lugar, es preciso señalar las particularidades y limitaciones de dicho estudio. Los investigadores clasificaron a 194 pacientes en tres grupos, al considerar la técnica robótica transperitoneal (n=52) aparte de la transperitoneal convencional (n=108). En su análisis, encontraron diferencias estadísticamente significativas para el número de ganglios entre los tres grupos (mediana; rango): extraperitoneal convencional (10; 4–22) vs transperitoneal convencional (5; 1–24) vs transperitoneal robótica (4.5; 1–18). Por un lado, ya se ha expuesto que, aunque la asistencia robótica parece tener menor morbilidad quirúrgica, no hay evidencia que sustente una mayor obtención de ganglios (apartado 1.3.3.2.3). Por otra parte, en los dos grupos del acceso transperitoneal (convencional y robótico) se obtuvieron <10 ganglios, lo cual está por debajo de lo recomendado, dado que es considerado insuficiente para evaluar la afectación linfática y no ofrece ningún beneficio en la supervivencia (apartado 1.3.3.1.1). En cambio, es posible que la experiencia de los cirujanos sí tenga un impacto en el recuento ganglionar. Esto sumado a la elevada tasa de conversión a laparotomía en ese grupo (11.8%) podría incluso poner en cuestión la experiencia o habilidad de los cirujanos, además de que no se especificó cuántos participaron en dichas cirugías (los autores afirmaron que 7 cirujanos

realizaron los procedimientos extraperitoneales, pero no lo especificaron para los grupos del acceso transperitoneal).

El otro estudio en el que encontraron diferencias en el número de ganglios recolectados fue la cohorte retrospectiva de Akladios et ál. [636]. La diferencia entre las medianas fue de tres ganglios, algo sin verdadera relevancia clínica. Además, los investigadores realizaron un subanálisis por periodos, ya que el periodo de tiempo del estudio incluyó la curva inicial de aprendizaje de la técnica en ese centro. En efecto, al analizar los últimos dos años del estudio (en los cuales se estabilizó el número de ganglios recolectados), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al número de ganglios ( $p = 0.27$ ).

O'Hanlan et ál. también publicaron los resultados de su serie retrospectiva observando diferencias en el número de ganglios [425], a favor del acceso extraperitoneal en las dos áreas de disección paraaórtica (supra- e inframesentérica). Particularmente, todas las cirugías de este estudio fueron realizadas por el mismo cirujano (115 laparoscopias oncológicas avanzadas en 14 años). Esto refleja su gran habilidad, y posiblemente explique el elevado número de ganglios observados en esa serie, comparado con la nuestra y las demás publicadas.

Por último, el estudio de Naoura et ál. es interesante pues realizaron un análisis mediante pareamiento por puntaje de propensión o *Propensity Score Matching (PSM)*, lo cual permite disminuir el sesgo de selección inherente a los estudios observacionales [637]. El modelo de regresión logística utilizado para emparejar a las pacientes tuvo en cuenta las siguientes variables: edad, IMC, localización del tumor, estadio FIGO, antecedentes quirúrgicos y experiencia del cirujano. La discriminación de su modelo fue buena con un área bajo la curva ROC de 0,82 (CI 95 % 0,74–0,92). En su estudio encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el número de ganglios a favor del acceso transperitoneal (media de 12 vs. 15), pero está claro que una diferencia de tres ganglios no es clínicamente relevante. Igualmente, tras ajustar el análisis por PSM esta diferencia ya no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.17$ ).

Finalmente, un metaanálisis publicado recientemente que incluyó los resultados del presente estudio y de los estudios comparativos que se resumen en la entre otros, encontró que no existen diferencias en cuanto al número de ganglios obtenidos entre las dos técnicas ( $n = 479$ , OR  $-0.94$ ; 95% CI,  $-4.29$  ;  $+2.41$ ,  $p = 0.58$ ) [630].

Está claro que a mayor número de ganglios mayor es la probabilidad de encontrar metástasis aórticas, y es por esto que se recomienda obtener como mínimo 10 ganglios para realmente

obtener el beneficio que ofrece la valoración ganglionar (apartado 1.3.3.1). Dado que las dos técnicas son análogas en este aspecto, se debería invertir más esfuerzos en la adecuada formación quirúrgica de los ginecólogos oncólogos y posiblemente exigir unos requisitos mínimos para asegurar buenos resultados. La ESGO ha avanzado en este aspecto estableciendo unos criterios de calidad mínimos en el caso del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario avanzado [638].

### **6.2.2. Recuento ganglionar supramesentérico e inframesentérico**

Aunque pocos autores especifican el recuento de ganglios supramesentéricos, es importante mantener una muestra homogénea del área ganglionar para poder descartar la presencia de metástasis. En nuestro estudio, el número de ganglios recolectados en el área supramesentérica e inframesentérica fue similar entre los grupos. La mediana para ambas técnicas fue de 6 ganglios por encima de la arteria mesentérica inferior y de 7 (transperitoneal) y 6 (extraperitoneal) por debajo de la misma. En comparación, O'Hanlan et ál. reportaron una mediana (rango) de ganglios supramesentéricos de 14 (1–36) vs 8 (1–37) ( $p = 0.001$ ), y de 12 (3–31) vs 7.5 (0–38) para los ganglios inframesentéricos ( $p = 0.036$ ), en el grupo extraperitoneal vs transperitoneal respectivamente. Es posible que la amplia experiencia de esos autores con la técnica explique el notable recuento ganglionar aórtico.

Precisamente, existe discusión sobre si linfadenectomía se debe realizar hasta la arteria mesentérica inferior o hasta la vena renal izquierda. Otros autores han recalcado la importancia de realizar la evaluación de todos los ganglios incluyendo los del área supramesentérica. Por ejemplo, Touran et ál. describieron en una serie de 204 pacientes una mayor proporción metástasis en el área supramesentérica que en la inframesentérica (14% vs. 6%) [639]. En otra serie de 62 pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, Fotopoulou et ál. encontraron una tasa de afectación supramesentérica del 54% entre las pacientes con ganglios positivos (pélvicos o aórticos), aunque la tasa de metástasis aórticas aisladas fue baja (3.2%, 2/62) [634]. En otro estudio ( $n = 173$ ) Altay et ál. describieron que entre las pacientes con afectación aórtica el 42.3% tenían metástasis únicamente supramesentéricas, y entre las pacientes con afectación aórtica aislada (4%), un 14% (1/6) lo hacía en dichos ganglios. Mariani et ál. también publicaron en 2008 hallazgos similares en pacientes con cáncer de endometrio. Observaron que el 77% de las metástasis ganglionares ocurrían por encima de la arteria mesentérica inferior en el territorio lateroaórtico izquierdo, y que en el 60% de estas pacientes los ganglios inframesentéricos eran negativos [156]. En el presente análisis, entre las pacientes con metástasis ganglionar aórtica, solo observamos un

caso (1/4) con afectación supramesentérica, que representó el 50% de los casos valorables, puesto que en dos casos no fue posible completar la linfadenectomía hasta la vena renal. En este caso los ganglios inframesentéricos también fueron positivos. Es decir, no tuvimos ningún caso con metástasis exclusivamente por encima de la arteria mesentérica inferior.

Considerando la relativa infrecuencia de esta afectación aórtica aislada, incluso en pacientes de riesgo intermedio o alto, es posible que dado el tamaño limitado de nuestra muestra no hayamos detectado tantos casos. Puede ser que estos casos de afectación selectiva que provienen de la vía de drenaje infundíbulo-pélvica correspondan a aquellos tumores de localización más fúndica, o por lo menos de origen a este nivel anatómico, aunque esto habría que demostrarlo.

### **6.2.3. Afectación ganglionar aórtica**

La identificación de metástasis ganglionares aórticas aisladas—es decir con ganglios pélvicos negativos— en las pacientes con cáncer de endometrio u ovario es muy importante. En las últimas, la tasa de afectación es de aproximadamente un 10%, y parece corresponder a tumores epiteliales que se originan directamente en el ganglio, que posteriormente pueden diseminarse a la pelvis o la cavidad peritoneal. Estos tipos de tumores por suerte tienen mejor pronóstico que los de origen pélvico que posteriormente se diseminan y afectan los ganglios aórticos. Adicionalmente, es esencial identificar a aquellas libres de compromiso aórtico, ya que si no tienen factores de riesgo podrían evitar la morbilidad asociada a la QT.

En el cáncer de endometrio, la tasa de metástasis aórticas aisladas es bastante constante en la literatura, representando entre el 2–4% de las pacientes con cáncer de endometrio de histología endometriode. No obstante, es bien sabido que los tumores de histología no endometriode presentan una mayor tasa de afectación, alrededor del 10%.

En este aspecto, Mariani analizó en 2008 una serie de 281 pacientes con carcinoma de endometrio sometidas a estadificación sistemática (pélvica y paraaórtica) en las que describió una tasa no despreciable de afectación aórtica [156]. En su estudio, la tasa de metástasis aórticas aisladas fue de 1.8%, estas pacientes representaban el 16% de aquellas con afectación ganglionar. Posteriormente, Chiang et ál. publicaron una revisión de la literatura que incluyó 18 estudios entre 1983 y 2011 (incluyendo su serie de 201 pacientes) [640]. Los autores de ese estudio describieron que, en un total de 7163 pacientes, la proporción mediana de metástasis aórticas aisladas (independiente del estado ganglionar pélvico) fue del 1.5% (rango: 0–6) y entre aquellas con ganglios pélvicos negativos del 2.2% (rango: 0–4.5%). En nuestra serie actual, observamos cuatro casos con afectación aórtica (todos casos de carcinoma

endometrial), de los cuales dos (50%) presentaban metástasis aórticas aisladas, lo que corresponde a una tasa del 3.3% en nuestra muestra, similar a lo descrito en la literatura. En nuestra unidad, previo al inicio del presente estudio, el análisis de la casuística entre 1994 y 2010 ( $n = 103$  pacientes con cirugía de estadificación completa) reportó una tasa de metástasis aórticas aisladas de 1.94% [626].

Es posible que dadas las ventajas de la técnica extraperitoneal sea posible llegar con mayor facilidad al área debajo de la vena renal izquierda y gracias a ello obtener más ganglios de esta zona e identificar con mayor probabilidad estos casos aislados.

### **6.3. Morbilidad quirúrgica**

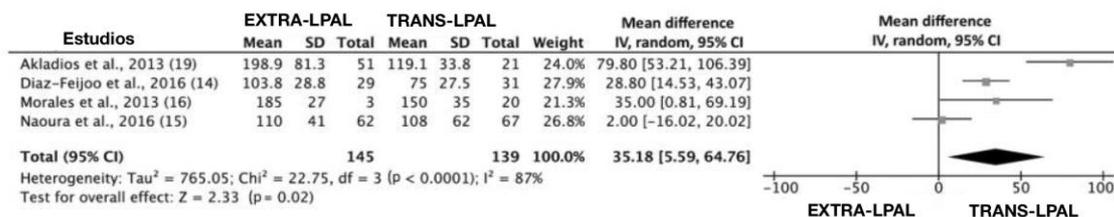
#### **6.3.1. Resultados quirúrgicos y morbilidad quirúrgica indirecta**

La evaluación ganglionar aórtica no está exenta de riesgos. La estadificación quirúrgica (incluyendo la linfadenectomía) tiene una morbilidad considerable y se ha demostrado que ciertas pacientes no se benefician de dicha intervención (apartado 1.3.3). Por un lado, se sabe que las pacientes de bajo riesgo tienen la misma supervivencia tanto si se someten a una linfadenectomía como si no. Además, algunas pacientes presentan determinadas características que ya les confieren un peor pronóstico desde el inicio por lo que recibirán tratamiento adyuvante sea cual sea el resultado de la linfadenectomía. En nuestra unidad, el análisis de una cohorte de pacientes tratadas entre 1995 y 2001 ( $n = 371$ ) observó que un 53.9% de ellas fueron tumores con afectación miometrial  $< 50\%$  y la supervivencia global de este grupo fue de 94,8–98,7%. En esta cohorte, la supervivencia de las pacientes con estadio I fue similar entre las que recibieron RT y aquellas que no (94,7 vs 97,1%, respectivamente,  $p = 0.52$ ) [641]. Por otro lado, la morbilidad quirúrgica del procedimiento puede ser elevada, especialmente en casos de gran dificultad o en pacientes con obesidad en los cuales no se puede completar la linfadenectomía o pueden ocurrir complicaciones.

En cuanto a los resultados quirúrgicos, el tiempo operatorio, el sangrado quirúrgico y la estancia hospitalaria fueron similares entre los dos grupos (apartado 5.3.2). Sin embargo, otros autores han descrito consistentemente tiempos quirúrgicos más largos con la vía transperitoneal, de hecho, esta fue la única variable que resultó significativa en el metaanálisis publicado recientemente (Figura 51). Es evidente que la experiencia influye en los tiempos quirúrgicos, por ello se suele utilizar como variable principal para medir la curva de aprendizaje. En este sentido, el motivo de la similitud en el tiempo operatorio con los dos abordajes en nuestro estudio es probablemente el fruto de nuestra amplia experiencia con ambas técnicas.

Por el contrario, en ese mismo metaanálisis no hubo diferencias respecto a las demás variables operatorias como sangrado intraoperatorio o estancia hospitalaria [630].

**Figura 51. Resumen del tiempo operatorio en el metaanálisis comparando la LPAL extraperitoneal vs transperitoneal**



TRANS-LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica transperitoneal, EXTRA-LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica extraperitoneal. Modificado de [635]. Reproducido con permiso de International Institute of Anticancer Research (IAR).

La tasa de abandono en general de la linfadenectomía en nuestro estudio fue de 6.67% (4 casos). Uno fue del grupo extraperitoneal (3.2%) frente a tres del transperitoneal (10.3%,  $p = 0.346$ ). El motivo en todos los casos estuvo relacionado con la obesidad, sobre todo fue debido a la interposición de grasa intraabdominal. Nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura con unas tasas de fallo entre 0–24% (mediana 6%) [145], por ejemplo, el grupo de Lille con la serie más grande de pacientes reportó tasas similares a las nuestras (Tabla 39).

En esa serie hubo 8 casos del grupo extraperitoneal en los que fracasó la técnica (2.1%), y el motivo fue: obesidad en dos casos (25%), ganglios fijos en cinco casos (62.5%), y en un solo caso la pérdida de neumoretroperitoneo por fuga de gas (12.5%). De los cinco casos en los que fracasó la técnica en el grupo transperitoneal, el motivo fue: la obesidad en un caso (20%), y la presencia ganglios fijos en el resto (80%). En los casos de acceso transperitoneal inframesentérico el fracaso fue debido a carcinomatosis en un caso y a la presencia de ganglios fijos en el otro. Sin embargo, la mayoría de los casos de dicha serie eran pacientes con carcinoma cervical.

En nuestro estudio, encontramos en el grupo extraperitoneal una tasa de conversión general (contando conversión a transperitoneal o a laparotomía) de 16.1%. Concretamente, la tasa de conversión de la técnica extraperitoneal a transperitoneal fue de 9.67% (3/31), similar a la reportada en la literatura. La causa de dichas conversiones fue la rotura del peritoneo en dos casos y en el otro la persistencia de hipercapnia a pesar de las maniobras anestésicas correctoras habituales. Esta rotura puede ser más frecuente durante la curva de aprendizaje, de hecho, Vergote et ál. demostraron que con la experiencia disminuye [642].

La conversión del acceso extraperitoneal a transperitoneal fue menor para el abordaje convencional (1/15 casos en el grupo extraperitoneal-convencional, o 6.67%) frente al asistido por robot (2/16 casos en el grupo extraperitoneal-robótico, 12.5%), sin haber encontrado diferencias significativas en el análisis por regresión logística (OR 0.5, 95% CI 0.041–6.166 y OR 2.0, 95% CI 0.162–24.663, respectivamente,  $p = 0.589$ ). Precisamente, algunos autores han planteado que con el abordaje extraperitoneal asistido por robot, al requerir más trocares que la técnica convencional, puede aumentar el riesgo de rotura peritoneal inadvertida [643].

La tasa general de conversión a laparotomía en nuestro estudio fue de 5%. Específicamente, nuestra tasa de conversión del acceso extraperitoneal a laparotomía fue de 6.45% (dos casos). Las causas fueron el compromiso ganglionar retroperitoneal masivo en un caso (cambio de estrategia quirúrgica), y la presencia de múltiples adherencias en una paciente con una conversión a laparotomía previa por hemorragia.

Por el contrario, la tasa de conversión del acceso transperitoneal fue baja en nuestro estudio (3.4%).

Es evidente que la técnica extraperitoneal tiene la ventaja de poder ser convertida a dos abordajes distintos cuando sea necesario: el acceso transperitoneal o la laparotomía. En cambio, una vez elegida la técnica transperitoneal, si no es posible llevarla a cabo se ha de convertir a cirugía abierta.

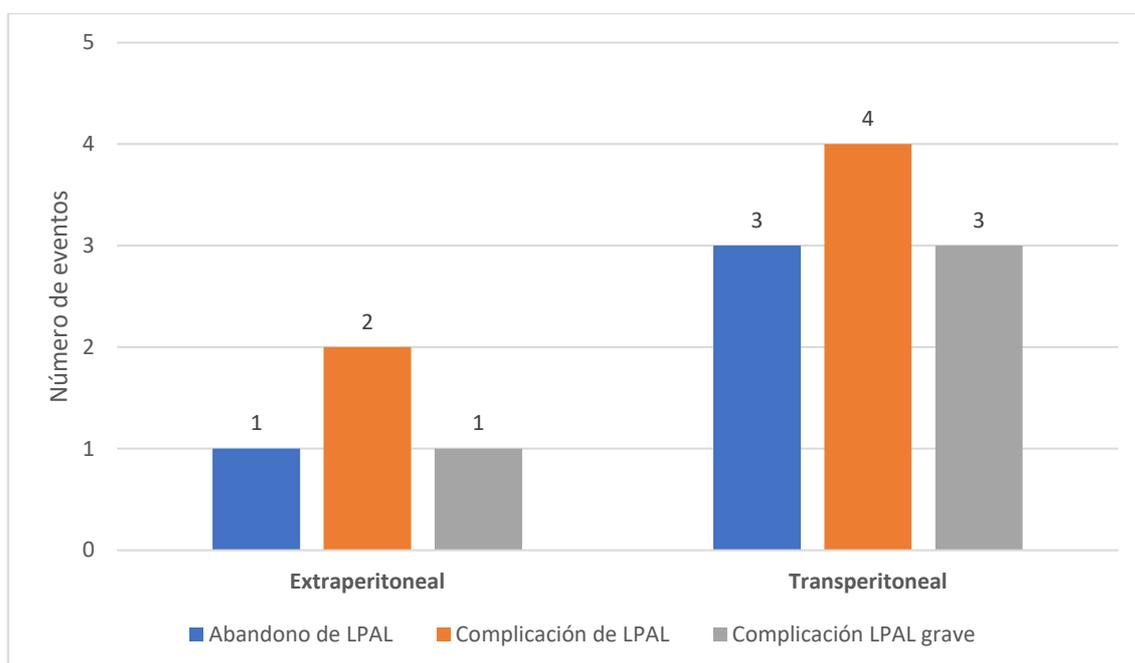
### **6.3.2. Morbilidad quirúrgica directa: complicaciones**

Respecto a la morbilidad directa del procedimiento, en el presente análisis la tasa de complicaciones general fue de 31.7%, entre las cuales un 6.7% fueron intraoperatorias, y un 25% postoperatorias. Entre las complicaciones intraoperatorias, en 13 casos (21.7%) las complicaciones fueron graves (grado Dindo  $\geq$  III). Estos datos son similares a los publicados en la literatura; de hecho, Zullo et ál. en su metaanálisis de 2012 que incluyó más de 2000 pacientes reportaron una tasa de complicaciones intraoperatorias de 8.8% y postoperatorias de 15.3% [138]. Adicionalmente, observamos en la nuestro estudio que el 10% de las complicaciones fueron relacionadas específicamente con procedimiento de la linfadenectomía aórtica.

En cuanto a nuestras complicaciones intraoperatorias, todas ocurrieron en el grupo transperitoneal (4/19 complicaciones), y de aquellas complicaciones relacionadas con la linfadenectomía paraaórtica, tuvimos cuatro casos en el grupo transperitoneal y solo dos en el extraperitoneal. Además, de estas complicaciones asociadas al procedimiento aórtico, hubo

tres graves (grado Dindo  $\geq$  III) en el grupo transperitoneal, mientras que solo observamos una en el grupo extraperitoneal (Figura 52). También encontramos una mayor proporción de complicaciones quirúrgicas graves en general (grado Dindo  $\geq$  III) en el grupo transperitoneal (9 vs 5). Al no tener el suficiente poder estadístico debido al diseño propio de nuestro estudio, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, nuestros hallazgos siguen la tendencia observada en los estudios retrospectivos previos que compararon las dos técnicas () y en el reciente metaanálisis (Figura 53).

**Figura 52. Comparación de la morbilidad de cada técnica en nuestro estudio**



Abandono de la LPAL: casos en los que no fue posible completarla hasta la vena renal. La gravedad de la complicación fue definida si era grado  $\geq$  III (Dindo).

Particularmente, en el estudio de Naoura et ál. no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las complicaciones perioperatorias, aunque la tendencia fue la misma: grupo extraperitoneal 4% vs 10% para el transperitoneal ( $p = 0.36$ ) [637]. Además, de las 7 lesiones vasculares que observaron, 6 ocurrieron en el grupo transperitoneal y 4 de ellas requirieron una conversión a laparotomía para su reparación. Asimismo, las únicas dos lesiones intestinales que tuvieron ocurrieron también en el grupo transperitoneal. Por otra parte, encontraron una diferencia significativa de complicaciones postoperatorias: 10% vs 24% respectivamente ( $p = 0.025$ ), y entre las tardías hubo una tasa de 12% de linfocitos. Notablemente, en ese estudio se analizaron por separado el acceso extraperitoneal

“convencional” (o multitrocar) y el acceso extraperitoneal por puerto único (monotrocar o *single-port*). De esta manera identificaron una diferencia en la proporción de linfocelos: 17% para el grupo transperitoneal, 19% para el grupo extraperitoneal multitrocar y 2% para el extraperitoneal *single-port* ( $p = 0.04$ ).

Los resultados de la morbilidad en los estudios comparativos de los dos accesos han sido heterogéneos. No obstante, estas diferencias pueden ser debidas a varios factores, pero principalmente al número limitado de casos y el bajo poder estadístico de esos estudios retrospectivos para evaluar estas diferencias.

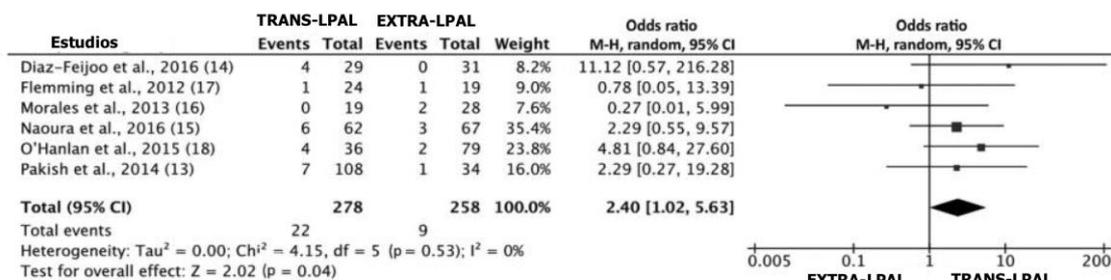
En el estudio de Morales et ál. [525], aunque la tasa de complicaciones y de conversiones a laparotomía fue diferente, esto fue debido a que no hubo ninguna en el grupo transperitoneal y hubo 2 complicaciones vasculares en el grupo extraperitoneal. La primera fue una lesión de la arteria iliaca común en una paciente con cáncer de cérvix que tenía afectación ganglionar masiva retroperitoneal y que requirió laparotomía para su resolución. La otra lesión fue de la vena iliaca común y se resolvió laparoscópicamente durante la misma intervención extraperitoneal. En cuanto a las complicaciones postoperatorias en este estudio hubo una en cada grupo, un linfocelo y un hematoma en el grupo extraperitoneal y transperitoneal respectivamente.

En la serie retrospectiva de Lille, la tasa de complicaciones era mayor para el acceso extraperitoneal, no obstante, hay que tener en cuenta que el amplio periodo de la serie (15 años) incluye la curva de aprendizaje y los primeros casos en la historia de esta técnica (p. ej. inicialmente no realizaban la marsupialización preventiva). De hecho, en otra publicación del mismo grupo que incluyó esta serie de pacientes, explicaron como el 75% de las complicaciones ocurrieron en los primeros 5 años de la técnica [644]. Los autores resaltan que, a pesar de haber tenido más complicaciones en el grupo extraperitoneal, las tasas de complicaciones perioperatorias que requieren una reintervención fueron equivalentes. Ninguno de los casos de lesión vascular requirió laparotomía. Entre las lesiones viscerales, 2/5 casos del grupo extraperitoneal requirieron laparotomía, y el único caso del grupo transperitoneal también. Respecto a los linfocelos, la proporción de casos que requirieron reintervención fue de 4/26 (15.4%) en el grupo extraperitoneal y 1/3 (33.3%) en el transperitoneal.

Por lo que respecta a las complicaciones en los demás estudios, los hallazgos fueron similares, mostrando una mayor tasa de complicaciones y de conversión en los grupos del acceso

transperitoneal. Adicionalmente, hace poco se publicó un metaanálisis que incluyó los estudios presentados en la entre otros, y observó resultados análogos [630]. Prodromidou et ál. demostraron en ese metaanálisis que la tasa de complicaciones intraoperatorias es mayor cuando se realiza la linfadenectomía por vía transperitoneal (Figura 53).

**Figura 53. Resumen de las complicaciones intraoperatorias en el metaanálisis comparando la LPAL extraperitoneal vs transperitoneal**



TRANS-LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica transperitoneal, EXTRA-LPAL: linfadenectomía paraaórtica laparoscópica extraperitoneal. Modificado de [630]. Reproducido con permiso de International Institute of Anticancer Research (IAR).

En nuestro estudio la tasa de complicaciones postoperatorias fue del 25%, 22.5% en el grupo extraperitoneal y 27.6% en el transperitoneal. No observamos diferencias entre los grupos, tampoco en cuanto a la presentación precoz o tardía de las complicaciones ( $p = 0.245$ ). La tasa de complicaciones linfáticas (la complicación más frecuente de la linfadenectomía) fue del 11.67% y no encontramos diferencias entre los grupos de estudio ni según el tipo de abordaje (convencional vs asistido por robot). Estas complicaciones correspondieron a linfoceles en 6/7 casos y a linforrea en un caso que se presentó en el grupo transperitoneal. No hubo ningún caso de linfocele en el grupo extraperitoneal probablemente debido a que en todas las pacientes se realizó igualmente una linfadenectomía pélvica transperitoneal (que comunicaba la cavidad peritoneal y el retroperitoneo facilitando el drenaje). Todos los casos fueron sintomáticos y solo dos de ellos requirieron ser intervenidos: un caso fue un linfocele aórtico con hidronefrosis compresiva secundaria que se resolvió mediante drenaje percutáneo guiado por TC; y el otro fue un linfoquiste pélvico sobreinfectado que requirió laparotomía para su drenaje.

Nuestros resultados son similares a los publicados en la literatura (apartado 1.3.3.2.4). El grupo de Lille ha mostrado presentar menos complicaciones linfáticas posiblemente por su gran experiencia (Tabla 39). En los estudios comparativos () los resultados han sido muy heterogéneos por diversos motivos. En el estudio de O'Hanlan [425], las complicaciones postoperatorias solo estaban disponibles hasta 90 días después de la cirugía, y es posible que

en este periodo no hayan detectado ningún caso (reportan 0 casos). Además, debemos recordar que muchos casos son asintomáticos o de aparición tardía. En nuestro seguimiento detectamos complicaciones tardías que aparecieron muchos meses después de la cirugía, como hernias de la pared abdominal, entre otros. No observamos ningún caso de linfedema sintomático tras el periodo de seguimiento. Esto último es llamativo dada incidencia reportada de esta complicación (0–50%). Sin embargo, la media de seguimiento de nuestro estudio fue de 30 meses, por lo que puede ser que no se hayan presentado casos en este periodo.

Respecto a la mortalidad no registramos ninguna muerte secundaria a la cirugía. La supervivencia global y libre de enfermedad fue similar entre los grupos (apartado 5.3.5)

Por otra parte, la baja morbilidad de la técnica extraperitoneal permite abordar quirúrgicamente las patologías o recidivas retroperitoneales, sin incrementar significativamente el riesgo de estas pacientes. Precisamente, dos estudios de nuestro grupo han demostrado la utilidad de este abordaje en el tratamiento de recidivas retroperitoneales de neoplasias ginecológicas con buenos resultados [645,646].

#### **6.4. Impacto de la vía de abordaje**

Como ya fue comentado, la telecirugía asistida por robot ha sido un avance tecnológico importante que ha demostrado aportar ciertos beneficios en la cirugía oncológica mínimamente invasiva (apartado 1.3.3.2.3).

Los resultados de múltiples estudios retrospectivos indican que el abordaje asistido por robot parece tener menor morbilidad que la laparoscopia convencional ya que se asocia a menor sangrado, menos complicaciones y obtiene un mayor recuento ganglionar. Dicho esto, la evidencia de mayor calidad disponible, proveniente de metaanálisis, respalda los beneficios de esta tecnología en términos de menor estancia hospitalaria y menor tasa de complicaciones, pero sin diferencias en el número ganglios ni en el sangrado operatorio [487]. Curiosamente, en nuestro análisis (apartado 5.3.3) observamos que el abordaje convencional obtuvo un mayor número de ganglios que la telerrobótica, sobre todo en el área supramesentérica (mediana [rango] de ganglios total 7 [2–28] vs 5 [0–11],  $p = 0.001$ ). Por otro lado, también observamos una mayor morbilidad con la LPAL convencional vs. la LPAL asistida por robot, similar a lo descrito en la literatura. Precisamente, las pacientes del primer grupo mostraron una tendencia a presentar una mayor tasa de complicaciones

intraoperatorias (4 vs 0 casos), y un mayor sangrado operatorio (diferencia entre medianas +50 mL,  $p = 0.058$ ). También observamos en el grupo de LPAL convencional un mayor tiempo quirúrgico (diferencia entre medianas +30 min,  $p = 0.016$ ), y una mayor tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento aórtico (6 vs 0,  $p = 0.024$ ). Es posible que estas pequeñas diferencias sean debidas a la experiencia previa en laparoscopia en nuestra unidad (y en particular de los cirujanos de este estudio). Además, el impacto clínico de algunas de estas diferencias es insignificante (p. ej. 50 mL de sangrado, 2 ganglios de diferencia).

Varios autores han publicado sus resultados con la LPAL asistida por robot. Un gran estudio retrospectivo multicéntrico del grupo colaborador de la SERGS, incluyó casos de 11 centros europeos y uno de EEUU [555]. Analizaron un total de 487 pacientes que fueron sometidas a LPAL asistida por robot por los dos accesos (transperitoneal y extraperitoneal) y no observaron diferencias entre ellos. Además, describieron una tasa de conversión a laparotomía del 0.8% y a laparoscopia convencional del 0.4%. Todas sus conversiones a laparotomía fueron del grupo transperitoneal. Tuvieron dos conversiones de extraperitoneal a transperitoneal (3.4%) y ambas fueron debido a una lesión vascular. Por último, reportaron una tasa de complicaciones intraoperatorias del 2.7%, postoperatorias del 22.2%, una tasa de complicaciones graves del 8.6% (grado III, Dindo), y una tasa de complicaciones linfáticas del 6.6%.

En nuestra serie no tuvimos ningún caso de conversión de telerrobótica a cirugía abierta, y registramos 3 casos de conversión a laparoscopia convencional (10.3%). En dos casos fue debido a problemas relacionados con la obesidad (intolerancia al procedimiento), y en un caso a un importante síndrome adherencial.

Está claro que, en centros con gran experiencia con la laparoscopia convencional, las aportaciones de la asistencia robótica pueden ser discretas. En ocasiones un cirujano puede llegar a sentirse más cómodo con la técnica convencional frente al aparatoso proceso que en ocasiones requiere la asistencia robótica (acoplamiento, ajuste de los brazos robóticos, etc.). Esto puede haber explicado las tres conversiones a laparoscopia convencional que tuvimos en nuestra serie. Probablemente con el avance tecnológico y la aparición de nuevos sistemas robóticos, una vez simplificado el procedimiento, se podrán objetivar mejor los beneficios de la asistencia robótica frente a la laparoscopia convencional.

Bogani et ál. realizaron una revisión de la literatura reciente sobre la LPAL extraperitoneal asistida por robot en pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y/u ovario [647]. Entre

2007 y 2014 un total de 98 pacientes fueron sometidas a dicha intervención, y la media de ganglios paraaórticos obtenidos fue de 15.4 (DE  $\pm$  64.7). Siete pacientes (7%) requirieron algún tipo de conversión: 2 de ellas a una LPAL extraperitoneal convencional, y 5 a LPAL transperitoneal asistida por robot (5.1%).

La mayoría de los autores coinciden en la utilidad de la asistencia robótica en pacientes con obesidad. Efectivamente, varios estudios corroboran la utilidad de esta tecnología al obtener mejores resultados quirúrgicos (apartado 1.3.3.2.3), sobre todo en cuanto al sangrado y la estancia hospitalaria se refiere. Esto es más evidente cuando se realiza la cirugía mediante el acceso transperitoneal. En efecto, Magriña et ál. describieron los resultados de su técnica para la LPAL transperitoneal con el sistema Da Vinci® y encontraron que las pacientes con IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> presentaban un menor recuento ganglionar comparado con las de menor IMC (5.2 vs 12.8, respectivamente;  $p = 0.004$ ) [557]. En nuestro estudio observamos que la proporción de pacientes clasificadas como obesas en el grupo asistido por robot fue ligeramente mayor que en el grupo convencional, aunque no fue estadísticamente significativo (mediana IMC 30.8 vs 26.4 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.081$ ). Esto refleja la preferencia de la mayoría de los cirujanos a optar por la asistencia robótica en casos con obesidad o previsible dificultad.

En contraste, uno de los estudios comparativos de las dos técnicas de acceso demostró que la telecirugía no era superior al acceso extraperitoneal convencional, incluso en pacientes con obesidad. Pakish et ál. mostraron que en las pacientes con IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> se obtuvo un recuento significativamente mayor de ganglios mediante el acceso extraperitoneal convencional (10 ganglios) comparado con el grupo transperitoneal convencional (6 ganglios) y transperitoneal robótico (3 ganglios) ( $p = 0.002$ ) [524].

Nuestro grupo publicó en 2014 los resultados de un estudio donde se compararon los resultados de la linfadenectomía extraperitoneal mediante dos abordajes: el convencional vs asistido por robot [573]. En esa serie retrospectiva de 100 pacientes (83 convencionales y 17 asistidas por robot), se observó que no había diferencia entre las dos técnicas respecto a tiempo quirúrgico, complicaciones perioperatorias y estancia hospitalaria. En cambio, sí hubo diferencias en el sangrado operatorio y el recuento ganglionar que favorecían el abordaje robótico (medianas de 90 vs 20 mL, y 14 vs 17 ganglios,  $p < 0.05$ ). Sin embargo, estas discretas diferencias, aunque estadísticamente significativas, no tienen relevancia clínica. La conclusión en base a dichos hallazgos fue que mediante la asistencia robótica se obtenían

resultados similares al abordaje convencional, y que la utilidad de la asistencia robótica para el acceso extraperitoneal es cuestionable.

Por otro lado, la principal limitación sigue siendo el elevado coste que no parece compensar los potenciales beneficios.

En resumen, la asistencia robótica puede aportar ciertos beneficios, sobre todo en cirujanos sin experiencia en cirugía mínimamente invasiva. En aquellos centros donde se dispone de dicha tecnología, algunos casos seleccionados de gran dificultad técnica podrán beneficiarse de esta estrategia. Sin embargo, la aportación para aquellos con habilidades en laparoscopia avanzada es mínima. Teniendo en cuenta su elevado coste, no parece una buena idea invertir en esta tecnología en centros públicos con unidades especializadas donde haya ginecólogos oncológicos que seguramente pueden obtener resultados similares sin robot a un menor coste para el sistema. También es cierto que la rápida y constante evolución tecnológica podría permitir la aparición de nuevos dispositivos, más económicos para poder estar al alcance de más personas.

### **6.5. Impacto de la obesidad**

Cabe destacar también el papel protagonista de la obesidad, sobre todo en la etiología del cáncer de endometrio, y hay que tener en cuenta su carácter epidémico actual. Está claro que afecta a ambas neoplasias en términos de morbilidad del tratamiento y de supervivencia.

Respecto al impacto de la obesidad en la morbilidad del procedimiento, ya se ha mencionado su importancia en la linfadenectomía (apartado 1.3.3.2.4). En el presente análisis observamos varias diferencias importantes. En primer lugar, hay que recalcar que en nuestra serie la mediana de IMC fue de 28.5 kg/m<sup>2</sup> (rango 18–42.7), la circunferencia abdominal mediana fue 105 cm (rango 80–144 cm), y la mediana del WHR fue 0.90 (rango 0.69–1.14). Estos valores se traducen en una muestra con sobrepeso según la mediana del IMC, pero con franca obesidad abdominal reflejada en los valores de circunferencia abdominal y WHR, muy por encima de la normalidad según los estándares de la OMS (para mujeres, la circunferencia abdominal debe ser <80 cm y el WHR < 0.85) [648]. Esto sin duda pudo tener un impacto en la morbilidad y los resultados tras la cirugía.

Efectivamente, en nuestra serie se observaron más complicaciones y fracasos de la técnica en pacientes con obesidad visceral abdominal.

En concreto, la linfadenectomía paraaórtica fracasó en 4 casos, y 3 de ellas (10.3%) eran del grupo transperitoneal, mientras que solo uno fue del grupo extraperitoneal (3.2%) ( $p =$

0.346). En estas mujeres la media de WHR fue de  $0.97 \pm 0.01$  y la media de circunferencia abdominal fue  $123 \pm 5.3$  cm, valores que están por encima de los límites mencionados previamente. Además, en estas 4 pacientes en las que la linfadenectomía no pudo ser completada la cirugía fue laparoscópica asistida por robot, y todas presentaban un IMC  $>34$  kg/m<sup>2</sup>, una circunferencia abdominal  $> 110$  cm y un diámetro abdominal sagital  $>260$  mm (todos los valores por encima del percentil 80 de la muestra). Todo ello refleja la presencia de una importante obesidad de predominio abdominal y una dificultad técnica elevada. Únicamente en dos casos la linfadenectomía fue subóptima (0 ganglios aórticos extraídos, imposible completar estadificación quirúrgica). En ambos casos la causa del abandono de la técnica fue la presencia de dicha obesidad intraabdominal que impidió el acceso al retroperitoneo tanto por la vía extraperitoneal como transperitoneal, o bien la realización de un Trendelenburg suficiente para poder completar la técnica (se desistió de completar la linfadenectomía por hipercapnia o inestabilidad cardiorrespiratoria secundaria a la excesiva inclinación de la mesa quirúrgica). Por otra parte, también hemos observado como la técnica extraperitoneal parece beneficiar especialmente a las pacientes con obesidad visceral abdominal (apartado 5.3.4). En el presente análisis encontramos que las pacientes con mayor SAD que son intervenidas mediante el acceso transperitoneal parecen tener más conversiones quirúrgicas, mayor tasa de complicaciones intraoperatorias, y peores desenlaces quirúrgicos (mayor sangrado operatorio, mayor estancia hospitalaria, menor número de ganglios aórticos obtenidos) comparado con aquellas sometidas al procedimiento extraperitoneal. Además, hemos puesto en contraste estos hallazgos con la medida del IMC, que aunque es la medida más utilizada para clasificar la obesidad, no es un buen estimador de la adiposidad visceral abdominal, y ésta última posiblemente tenga un mayor impacto en la morbilidad de la cirugía.

Paralelamente, otros estudios observacionales comparativos han encontrado mayor morbilidad asociada a la obesidad en pacientes sometidas a la técnica transperitoneal, es decir que estas pacientes se benefician del acceso extraperitoneal. Dowdy et ál. describieron en una cohorte de 293 pacientes con cáncer de endometrio que en aquellas con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> se obtenían más ganglios mediante el acceso extraperitoneal (21.6% vs 17.8%) [468]. Igualmente, O'Hanlan et ál. en su estudio comparativo de los dos accesos paraaórticos, revelaron que en las pacientes con un mayor IMC se obtenían menos ganglios por el acceso transperitoneal, pero no así para el extraperitoneal (coeficiente de correlación  $r = -0.321$ ,  $p = 0.057$ , y  $r = 0.63$ ,  $p = 0.578$ , respectivamente) [425].

En este sentido, hemos encontrado hallazgos similares, aunque sin alcanzar la significación estadística (apartado 5.3.4).

Por último, en otro estudio comparativo retrospectivo de los dos accesos paraaórticos, Pakish et ál. encontraron que en el grupo de pacientes con  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  se recolectaron más ganglios mediante la técnica extraperitoneal comparado con la transperitoneal convencional o robótica [524].

En resumen, parece que el acceso extraperitoneal beneficia sobre todo a las pacientes obesas, y especialmente a aquellas con obesidad visceral abdominal.

## **6.6. La biopsia selectiva del ganglio centinela: una alternativa prometedora**

Teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la estadificación, se ha buscado intentar identificar a aquellas que presentan un mayor riesgo de afectación ganglionar aórtica, mediante la clasificación en grupos de riesgo basada en características clínicas e histopatológicas. Gracias a los resultados de múltiples estudios retrospectivos en pacientes con carcinoma endometrial se han podido definir diferentes grupos de riesgo y así determinar quienes se beneficiarán de la estadificación quirúrgica completa y quienes no (apartado 1.1.5.2). Además, algunos investigadores han diseñado modelos matemáticos de predicción, para poder estimar un porcentaje de riesgo específico para cada paciente (apartado 1.3.2.3). No obstante, estos modelos predictivos aún carecen de validación externa y son experimentales. Por otra parte, para la evaluación ganglionar en estas pacientes ha emergido una alternativa con menor morbilidad: la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Esta técnica, ya validada y estandarizada en cáncer de mama y vulva, ha demostrado muy buenos resultados en cáncer de cérvix, por lo que de acuerdo a la SEGO (Oncoguía 2013) [581], y la ESGO (guía 2018) [582] se puede utilizar en estadios pT1a1 con invasión linfovascular, y en estadios pT1a2 obviando la linfadenectomía sistemática cuando hay un drenaje bilateral; mientras que en casos pT1b1 y pT2a1 solo se debe realizar en el contexto de ensayos clínicos. Además, en la guía del NCCN también aparece como una alternativa en casos seleccionados en estadio I [583]. Los excelentes resultados de la BSGC en pacientes con carcinoma de endometrio de riesgo bajo e intermedio son alentadores, por ello en guías como la del NCCN ya aparece como alternativa en casos seleccionados [607], aunque en los CEO sigue siendo experimental. Gracias a la BSGC se permite evaluar con menor morbilidad la afectación ganglionar pélvica, y en menor medida la paraaórtica. Este último aspecto es precisamente uno de los puntos débiles de la técnica. Las tasas de detección reportadas en el área aórtica

han sido muy bajas, independientemente del trazador utilizado o del lugar de inyección (apartado 1.3.3.5). No obstante, dada la diseminación linfática conocida del carcinoma endometrial (apartado 1.3.1), el porcentaje de pacientes que presentan metástasis ganglionares aisladas—y que se escaparían mediante la detección del ganglio centinela—es baja, inferior a 5% en la mayoría de las series.

Por esto algunos autores consideran que, en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo bajo e intermedio, hoy en día la BSGC es la alternativa ideal.

Teniendo en cuenta que la técnica del ganglio centinela está validada y aceptada en otros tipos de cáncer como mama y vulva al tener una tasa de falsos negativos < 5%, tiene sentido que esta pequeña proporción de casos con afectación aórtica aislada sean asumibles a la hora de realizar esta técnica en el cáncer de endometrio en términos de coste-efectividad. En pacientes de riesgo intermedio una ventaja destacable es la posibilidad de ultraestadificarlas. Adicionalmente, no hay duda que la BSGC es la alternativa ideal para las pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo, sabiendo que un 3–9% de ellas pueden presentar metástasis linfáticas radiológicamente ocultas. Además, esta técnica permite evitar la infraestadificación con sus consecuencias en la supervivencia global y específica por cáncer, y en la calidad de vida de las pacientes [348,393,649].

Ciertamente, aunque la frecuencia de metástasis aórticas aisladas en general es baja (<3%), ésta puede llegar a ser mucho mayor (6–8%), sobre todo en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, la baja detección aórtica de la BSGC podría ser insuficiente para valorar a ese grupo de pacientes, aunque las consecuencias en la SG y SLE son desconocidas actualmente.

Por supuesto, las diferentes estrategias se deben discutir con cada paciente y se deben tener en cuenta sus factores de riesgo individuales, así como las ventajas y desventajas de cada alternativa de estadificación y tratamiento.

## **6.7. Aportaciones del estudio**

Este es el primer estudio prospectivo aleatorizado que compara las dos técnicas de abordaje laparoscópico y evalúa uno de los aspectos más controvertidos de la estadificación quirúrgica actual de las principales neoplasias ginecológicas: la linfadenectomía paraaórtica. Este tipo de ensayo es el estudio experimental clínico de mayor calidad, con lo cual los resultados aportan datos con relevancia estadística y clínica. Evidentemente, la aleatorización permite evitar

cualquier tipo de sesgo de selección que es inevitable en los estudios observacionales comparativos. Además, nos hemos centrado en la evaluación ganglionar aórtica, que ha recibido poco protagonismo y es una de las más delicadas, por sus resultados variables en la literatura y por su dificultad técnica. Efectivamente, cuando se evalúan los resultados tras una cirugía de estadificación en cáncer de endometrio u ovario, es muy importante distinguir la linfadenectomía de los ganglios pélvicos de aquella de los ganglios de la región paraaórtica. Aunque tanto la valoración del compromiso ganglionar a nivel pélvico como aórtico son de crucial importancia en términos de pronóstico y tratamiento, las complicaciones que pueden surgir de cada uno de los procedimientos son diferentes, y a nivel técnico y práctico, la dificultad de cada acto es muy distinta. Este precisamente ha sido el punto débil de varios estudios clave que han evaluado la linfadenectomía en cáncer de endometrio, muchos no han diferenciado la realización de una linfadenectomía pélvica de la paraaórtica [400,418].

Por otro lado, nuestros resultados han abierto el camino para continuar investigando en este aspecto, sobre todo respecto a la morbilidad de la técnica y en la identificación de las pacientes ideales para elegir el acceso extraperitoneal. Particularmente, resulta interesante discernir a las pacientes con obesidad visceral abdominal ya que parece que son las que más morbilidad quirúrgica asociada al procedimiento transperitoneal presentan. En nuestro análisis vimos como utilizando la medida del SAD se podría identificar a este grupo de mujeres, quienes se beneficiarían del acceso extraperitoneal al estar asociado a menor morbilidad. De hecho, teniendo en cuenta las diferencias observadas en este aspecto, hemos diseñado un segundo ensayo clínico, el STELLA 2, que tiene como objetivo principal estudiar la morbilidad asociada a cada técnica (y el suficiente poder estadístico para detectar diferencias si las hubiese). Para este estudio se aleatorizarán 208 pacientes (104 en cada brazo, extraperitoneal y transperitoneal), y el desenlace principal se medirá como una variable compuesta que incluye: sangrado operatorio >500 mL, necesidad de transfusión sanguínea, complicación grave (Dindo  $\geq$  III) relacionada con la linfadenectomía aórtica (intraoperatoria, postoperatoria precoz o tardía), conversión de la linfadenectomía aórtica a laparotomía, e imposibilidad de completar la linfadenectomía paraaórtica. El protocolo de dicho estudio está publicado en la base de datos del U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov) con el identificador NCT02676726 (disponible en internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676726>).

## **6.8. Limitaciones del estudio**

Evidentemente el presente estudio no está exento de limitaciones, y es preciso mencionarlas.

En primer lugar, se trata de un estudio prospectivo realizado en un único centro de referencia de tercer nivel de complejidad, en una unidad especializada, y por lo tanto realizado por un equipo investigador con alta experiencia en la realización de ambas técnicas quirúrgicas. Esto supone una limitación respecto a reproducibilidad en otros centros (con menor experiencia). Además, la muestra poblacional corresponde a las mujeres españolas, en su mayoría del área geográfica circundante, por lo tanto, los resultados tampoco son extrapolables a otras poblaciones.

Segundo, los ensayos clínicos que evalúan procedimientos quirúrgicos siempre tienen sesgos inherentes, ya que hay muchos factores de confusión que en ocasiones es difícil o casi imposible de controlar por medios estadísticos. Precisamente, en cuanto al enmascaramiento o ciego, dadas las características de la intervención no fue factible el enmascaramiento del paciente. De igual forma, el cirujano que realizó cada intervención tampoco podía ser “ciego” a la intervención asignada.

Sin embargo, cabe aclarar que los investigadores que incluían a las pacientes y realizaban la recogida y análisis de los datos, no conocían la intervención que se iba a asignar previamente. De esta forma se pretendió reducir el potencial sesgo por falta de enmascaramiento.

Respecto al seguimiento, dado que el objetivo principal no era evaluar la supervivencia global ni libre de enfermedad, no se ajustó el tiempo del estudio a estas variables. Por lo tanto, no se dispone del mismo seguimiento de todas las pacientes.

Por otro lado, la baja incidencia de casos que hubo en el período de estudio supuso una limitación a la hora de analizar objetivos secundarios como son las complicaciones tardías a largo plazo (p. ej. linfedema), la supervivencia global y el período libre de enfermedad. Por ello, los resultados de este estudio podrán servir de base para realizar un estudio multicéntrico con mayor número de casos y mayor potencia estadística, en el cual se podrán determinar factores pronósticos con mayor significación.

Aunque la cirugía de estadificación de las neoplasias ginecológicas pélvicas es similar para el cáncer endometrial y ovárico, está claro que se trata de dos entidades con comportamientos distintos a nivel biológico. Esto por supuesto es determinante en el pronóstico de cada caso. Aunque el procedimiento de la linfadenectomía analizado en este estudio fue el mismo para ambos tipos de neoplasias, el pronóstico de cada caso podría verse afectado por estas

diferencias a nivel biomolecular y no por la cirugía en propiamente dicha. Así pues, podría ser más preciso realizar una comparación independiente para cada tipo de tumor.



## 7. CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de endometrio u ovario que requieren ser sometidas a una linfadenectomía de estadificación:

- Las técnicas laparoscópicas extraperitoneal y transperitoneal para la linfadenectomía paraaórtica obtienen un número de ganglios similar.
- Los parámetros intraoperatorios (sangrado, tiempo operatorio) son equivalentes para el acceso laparoscópico transperitoneal y extraperitoneal.
- El acceso extraperitoneal parece tener menor morbilidad quirúrgica comparado con el transperitoneal, especialmente en pacientes con obesidad visceral abdominal. Para confirmarlo, hemos diseñado un nuevo estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado (STELLA-2) con el poder estadístico adecuado para encontrar diferencias si las hubiera.
- Entre las técnicas de cirugía mínimamente invasiva, el abordaje laparoscópico con asistencia robótica parece obtener un recuento de ganglios aórticos similar a la laparoscopia convencional.
- La asistencia robótica en la estadificación mediante cirugía mínimamente invasiva parece ayudar a disminuir las complicaciones intraoperatorias comparado con la técnica convencional.
- La técnica extraperitoneal y transperitoneal son complementarias, y cada una tiene ventajas y desventajas. Esto permite adecuar el tipo de acceso según el fenotipo y las características de cada paciente.
- En nuestra opinión, todos los ginecólogos oncólogos que tengan habilidades quirúrgicas en cirugía mínimamente invasiva deberían conocer y dominar tanto la técnica transperitoneal como extraperitoneal para poder ajustarse a las necesidades de cada paciente y ofrecerle el mejor tratamiento posible.



## 8. REFERENCIAS

- [1] International Agency for Research on Cancer – WHO. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 2012. [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) (accessed March 10, 2018).
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
- [3] Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet* 2015;16:36–46.
- [4] Arnold M, Lam F, Ervik M, Soerjomataram I. Cancer and Obesity: Global burden of cancer attributable to excess weight. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2015. <http://gco.iarc.fr/obesity/home> (accessed March 10, 2018).
- [5] Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19:799–825. doi:10.1007/s12094-016-1607-9.
- [6] Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cancer en España 2017. [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp\\_2017.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf) (accessed February 12, 2018).
- [7] Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España 2015. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml> (accessed February 10, 2018).
- [8] Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38–80.
- [9] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
- [10] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and

- II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31:2607–18.
- [11] Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575–80.
- [12] Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129:277–84.
- [13] Felix AS, Scott McMeekin D, Mutch D, Walker JL, Creasman WT, Cohn DE, et al. Associations between etiologic factors and mortality after endometrial cancer diagnosis: the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 trial. *Gynecol Oncol* 2015;139:70–6.
- [14] Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–7.
- [15] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
- [16] Beral V, Bull D, Reeves G, Collaborators MWS. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–51. doi:10.1016/S0140-6736(05)66455-0.
- [17] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
- [18] Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000402.
- [19] Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304–13. doi:10.1016/0029-7844(94)00383-O.
- [20] Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164–7.
- [21] McDonald TW, Annegers JF, O’Fallon WM, Dockerty MB, Malkasian GD, Kurland LT. Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: case-control and incidence

- study. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:572–80.
- [22] Antunes CM, Strolley PD, Rosenshein NB, Davies JL, Tonascia JA, Brown C, et al. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N Engl J Med* 1979;300:9–13.
- [23] Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology* 1993;4:20–4.
- [24] Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89–98.
- [25] Johnatty SE, Tan YY, Buchanan DD, Bowman M, Walters RJ, Obermair A, et al. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch Syndrome: Implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol* 2017;147:381–7.
- [26] Daniels MS. Genetic testing by cancer site: uterus. *Cancer J* 2012;18:338–42.
- [27] Wong A, Ngeow J. Review Article Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *Biomed Res Int* 2015:1–17.
- [28] Vasen HFA. Clinical Description of the Lynch Syndrome [Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)]. *Fam Cancer* 2005;4:219–25.
- [29] Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, Aaltonen L, Petersen G, Porteous M, et al. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. *Br J Cancer* 2000;83:1643–5.
- [30] de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4:233–7.
- [31] Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074–80.
- [32] Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006;106:87–94.
- [33] Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–8.
- [34] Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic Cancer as a “Sentinel Cancer” for Women With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105:569–74.

- [35] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
- [36] Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979–85.
- [37] Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011;140:73–81.
- [38] Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:2165–72.
- [39] Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479–87.
- [40] Pouchet CJ, Wong N, Chong G, Sheehan MJ, Schneider G, Rosen-Sheidley B, et al. A comparison of models used to predict MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;20:681–8.
- [41] Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323–6.
- [42] Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:301–9.
- [43] Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400–7.
- [44] Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz-Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol* 2014;32:1818–24.
- [45] Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Buys SS, Crawford B, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1326–38. doi:10.6004/JNCCN.2014.0127.
- [46] Moyer VA, Force USPST. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:271–81.
- [47] Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al.

- Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. doi:10.1038/nature12113.
- [48] Jhingran A, Ramondetta LM, Bodurka DC, Slomovitz BM, Brown J, Levy LB, et al. A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I-IIIa (1988) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2013;129:304–9.
- [49] Geisler JP, Sorosky JI, Duong HL, Bueckers TE, Geisler MJ, Sood AK, et al. Papillary serous carcinoma of the uterus: increased risk of subsequent or concurrent development of breast carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;83:501–3.
- [50] Pere H, Tapper J, Seppälä M, Knuutila S, Butzow R. Genomic alterations in fallopian tube carcinoma: comparison to serous uterine and ovarian carcinomas reveals similarity suggesting likeness in molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1998;58:4274–6.
- [51] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1994;86:527–37.
- [52] Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855–66.
- [53] DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of Raloxifene or Tamoxifen Use on Endometrial Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4151–9. doi:10.1200/JCO.2007.14.0921.
- [54] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91.
- [55] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531–43.
- [56] Renehan AG, MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity and endometrial cancer: unanswered epidemiological questions. *BJOG* 2016;123:175–8.
- [57] Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2015;26:1635–48. doi:10.1093/annonc/mdv142.

- [58] Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
- [59] Rota M, Rumi F, Bagnardi V, Dal Maso L, Zucchetto A, Levi F, et al. Modelling body mass index and endometrial cancer risk in a pooled-analysis of three case-control studies. *BJOG* 2016;123:285–92.
- [60] Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–78. doi:10.1016/S0140-6736(06)69251-9.
- [61] Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401–4.
- [62] Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1017–24.
- [63] Björntorp P. Visceral obesity: a “civilization syndrome”. *Obes Res* 1993;1:206–22.
- [64] Tchernof A, Després JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000;32:526–36.
- [65] Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, et al. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2004;108:262–8.
- [66] Dickson RB, Stancel GM. Estrogen receptor-mediated processes in normal and cancer cells. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000:135–45.
- [67] Flötotto T, Djahansouzi S, Gläser M, Hanstein B, Niederacher D, Brumm C, et al. Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis of endometrial and breast cancer. *Horm Metab Res* 2001;33:451–7.
- [68] Key TJA, Pike MC. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988;57:205–12.
- [69] Wu M-M, Chen H-C, Chen C-L, You S-L, Cheng W-F, Chen C-A, et al. A prospective study of gynecological cancer risk in relation to adiposity factors: cumulative incidence and association with plasma adipokine levels. *PLoS One* 2014;9:e104630.

- [70] Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The Adipocyte—At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765–73. doi:10.1210/en.2003-0580.
- [71] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
- [72] Barroso M, Goday A, Ramos R, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, Rigo F, et al. Interaction between cardiovascular risk factors and body mass index and 10-year incidence of cardiovascular disease, cancer death, and overall mortality. *Prev Med (Baltim)* 2018;107:81–9. doi:10.1016/j.ypmed.2017.11.013.
- [73] Arem H, Park Y, Pelsler C, Ballard-Barbash R, Irwin ML, Hollenbeck A, et al. Prediagnosis Body Mass Index, Physical Activity, and Mortality in Endometrial Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9. doi:10.1093/jnci/djs530.
- [74] Visser NCM, Sparidaens EM, van den Brink J-W, Breijer MC, Boss EA, Veersema S, et al. Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1418–24.
- [75] Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:139.e1-7.
- [76] Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Breast feeding practices in relation to endometrial cancer risk, USA. *Cancer Causes Control* 2000;11:663–7.
- [77] Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;127:442–51.
- [78] Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501–508.e3.
- [79] Upala S, Sanguankeo A. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:949–55.
- [80] MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG* 2013;120:791–4.
- [81] Ashrafian H, Ahmed K, Rowland SP, Patel VM, Gooderham NJ, Holmes E, et al. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer* 2011;117:1788–99.
- [82] Argenta PA, Kassing M, Truskinovsky AM, Svendsen CA. Bariatric surgery and

- endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study. *BJOG* 2013;120:795–800.
- [83] Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. vol. 6. 4th ed. Lyon : International Agency for Research on Cancer; 2014.
- [84] National Human Genome Research Institute, National Cancer Institute, National Institutes of Health. The Cancer Genome Atlas 2018. <https://cancergenome.nih.gov/> (accessed April 15, 2018).
- [85] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *Lancet Oncol* 2014;15. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
- [86] Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387:1094–108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
- [87] Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2004;85:145–50.
- [88] Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009;9:460.
- [89] Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010;16:5–8.
- [90] Musonda P, Burbos N, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Comparing the performance of two clinical models in estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol* 2011;159:433–8.
- [91] Bachmann LM, Ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:564–9.
- [92] National Cancer Institute. Uterine Cancer - Cancer Stat Facts 2015. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (accessed February 5, 2018).
- [93] Gemer O, Segev Y, Helpman L, Hag-Yahia N, Eitan R, Raban O, et al. Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients? An Israeli Gynecology Oncology Group study. *Am J*

- Obstet Gynecol 2018;219:181.e1-181.e6. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.013.
- [94] Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510–7.
- [95] SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones, SEGO febrero 2016:1–39.
- [96] Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;291:1347–54.
- [97] Cooper NAM, Barton PM, Breijer M, Caffrey O, Opmeer BC, Timmermans A, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014;18.
- [98] Opmeer BC, Van Doorn HC, Heintz APM, Burger CW, Bossuyt PMM, Mol BWJ. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG* 2007;114:51–8.
- [99] van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147–55.
- [100] Machado F, Moreno J, Carazo M, León J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:279–81.
- [101] Chen J, Clark LH, Kong W-M, Yan Z, Han C, Zhao H, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One* 2017;12:e0174226.
- [102] Sáinz de la Cuesta R, Angel Espinosa J, Crespo E, José Granizo J, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:211–5.
- [103] Ponce i Sebastia J, Lete Lasa I, Sanz Baro R, Diestro Tejeda MD. Diagnóstico molecular del cáncer de endometrio. *Progresos Obstet y Ginecol* 2017;60:256–66.
- [104] Perez-Sanchez C, Colas E, Cabrera S, Falcon O, Sanchez-del-Río A, García E, et al. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int J Cancer*

- 2013;133:2383–91.
- [105] Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RHM, Mol BWJ, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:621–9.
- [106] Pfeiffer RM, Park Y, Kreimer AR, Lacey J V, Pee D, Greenlee RT, et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLOS Med* 2013;10:e1001492.
- [107] Boks DES, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HFA. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102:198–200.
- [108] Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:3459–63.
- [109] ACOG committee opinion. Routine cancer screening. Number 185, September 1997 (replaces no. 128, October 1993). Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 1997;59:157–61.
- [110] Burke W. Recommendations for Follow-up Care of Individuals With an Inherited Predisposition to Cancer. *JAMA* 1997;277:915.  
doi:10.1001/jama.1997.03540350065035.
- [111] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:31–44.
- [112] American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No. 601. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394–7.  
doi:10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf.
- [113] Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154–9.
- [114] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- [115] Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, DE Iaco PA, Salizzoni E, et al.

- Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560–6. doi:10.1002/uog.5295.
- [116] Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:486–92.
- [117] Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300–8.
- [118] Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:837–42.
- [119] Kakhki VRD, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1536–43.
- [120] Stephan J-M, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, et al. Intraoperative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:499–505.
- [121] 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.
- [122] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–4.
- [123] Gultekin M, Yildiz F, Ozyigit G, Beyaz H, Hayran M, Kose F, et al. Comparison of FIGO 1988 and 2009 staging systems for endometrial carcinoma. *Med Oncol* 2012;29:2955–62. doi:10.1007/s12032-012-0196-x.
- [124] Page BR, Pappas L, Cooke EW, Gaffney DK. Does the FIGO 2009 endometrial cancer staging system more accurately correlate with clinical outcome in different histologies? Revised staging, endometrial cancer, histology. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:593–8. doi:10.1097/IGC.0b013e3182412ebd.
- [125] Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al.

- Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage i endometrial cancer: Results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3431–41. doi:10.1245/s10434-009-0736-6.
- [126] Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010;116:1027–34. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f80a49.
- [127] Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: Is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013;109:1760–5. doi:10.1038/bjc.2013.521.
- [128] Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:782–7.
- [129] Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;67:56–60. doi:10.1006/gyno.1997.4838.
- [130] Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: The role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85–91. doi:10.1006/gyno.2000.5843.
- [131] Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93:653–8.
- [132] Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:608–11. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.020.
- [133] Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:994–1002.
- [134] Sandberg EM, Twijnstra ARH, Driessen SRC, Jansen FW. Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:206–217.e22.
- [135] Park DA, Lee DH, Kim SW, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopy and

- laparotomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1303–14.
- [136] Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13:CD004638.
- [137] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006655.
- [138] Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:94–100.
- [139] Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126:149–56.
- [140] Bijen CBM, Vermeulen KM, Mourits MJE, de Bock GH. Costs and effects of abdominal versus laparoscopic hysterectomy: systematic review of controlled trials. *PLoS One* 2009;4:e7340.
- [141] Medeiros LR, Stein AT, Fachel J, Garry R, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:387–99.
- [142] Kulier R, Boulvain M, Walker D, Candolle G, Campana A. Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;56:CD001328.
- [143] Spirtos NM, Eisekop SM, Boike G, Schlaerth JB, Cappellari JO. Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1645–9.
- [144] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–6.
- [145] Estrade JP, Lazard A, Gurriet B, Agostini A, Blanc B. [Laparoscopic ways of para-aortic lymphadenectomy]. *Gynécologie Obs Fertil* 2010;38:135–41.
- [146] Mourits MJE, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al.

- Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763–71.
- [147] Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* 2009;112:415–21.
- [148] Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:135–6.
- [149] Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2005;97:4–9. doi:10.1016/j.ygyno.2004.12.048.
- [150] Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, Frasure HE, Havrilesky LA, Zanotti KM, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol* 2012;126:180–5.
- [151] Siesto G, Uccella S, Ghezzi F, Cromi A, Zefiro F, Serati M, et al. Surgical and survival outcomes in older women with endometrial cancer treated by laparoscopy. *Menopause* 2010;17:539–44.
- [152] Bishop EA, Java JJ, Moore KN, Spirtos NM, Pearl ML, Zivanovic O, et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:109.e1-109.e11.
- [153] Milam M, Java J, Walker J, Parker L, Metzinger D, Coleman R. Incidence of nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer risk groups: A Gynecologic Oncology Group multicenter review. *Gynecol Oncol* 2011;120:S4.
- [154] Milam M, Java J, Parker L, Metzinger D, Coleman R, Walker J. Survival in early stage endometrioid endometrial cancer risk groups: A Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol* 2013;130:e23.
- [155] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19.
- [156] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–8.

- [157] Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA, et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;123:65–70.
- [158] Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004;92:833–8.
- [159] Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJE, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:799–804.
- [160] Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim S-M, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;87:243–6.
- [161] Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, DI Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res* 2009;29:1715–20.
- [162] Gemer O, Arie A Ben, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:644–7.
- [163] Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:31–5.
- [164] ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–46. doi:10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
- [165] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404–11.
- [166] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase

- III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51.
- [167] Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625–34.
- [168] Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216–20. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.011.
- [169] Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:441–5. doi:10.1016/j.ygyno.2013.05.035.
- [170] Kogan L, Oceau D, Amajoud Z, Abitbol J, Laskov I, Ferenczy A, et al. Impact of lower uterine segment involvement in type II endometrial cancer and the unique mutational profile of serous tumors. *Gynecol Oncol Reports* 2018;24:43–7. doi:10.1016/j.gore.2018.03.004.
- [171] Ballester M, Canlorbe G, Cortez A, Gonin J, Laas E, Bendifallah S, et al. Histological and immunohistochemical profiles predict lymph node status in women with low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:457–62. doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.001.
- [172] Ahmed A, Zamba G, DeGeest K, Lynch CF. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. *Gynecol Oncol* 2008;111:35–40. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.026.
- [173] Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: Results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:865–9. doi:10.1016/j.ejso.2008.10.007.
- [174] Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: Age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.025.
- [175] Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-

- Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246–55. doi:10.1016/S0360-3016(01)01765-5.
- [176] Nout RA, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
- [177] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–72. doi:10.1016/S0140-6736(09)62002-X.
- [178] Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi33-vi38. doi:10.1093/annonc/mdt353.
- [179] 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;56:419–27.
- [180] Nout RA, van de Poll-Franse L V., Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Long-Term Outcome and Quality of Life of Patients With Endometrial Carcinoma Treated With or Without Pelvic Radiotherapy in the Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 1 (PORTEC-1) Trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1692–700. doi:10.1200/JCO.2010.32.4590.
- [181] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM, et al. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2011;81:e631–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.013.
- [182] Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–33. doi:10.1016/j.ygyno.2007.09.029.
- [183] Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266–71. doi:10.1038/sj.bjc.6603279.
- [184] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al.

- Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295–309. doi:10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
- [185] Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003175.
- [186] Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD003915.
- [187] Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010681. doi:10.1002/14651858.CD010681.pub2.
- [188] NRG Oncology. NRG Oncology Protocols 2018. <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol-Table> (accessed February 8, 2018).
- [189] Yang S, Thiel KW, Leslie KK. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:145–52.
- [190] Yang S, Thiel KW, De Geest K, Leslie KK. Endometrial cancer: reviving progesterone therapy in the molecular age. *Discov Med* 2011;12:205–12.
- [191] Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2010;28:81–90.
- [192] Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:387.
- [193] Zagouri F, Bozas G, Kafantari E, Tsiatas M, Nikitas N, Dimopoulos M-A, et al. Endometrial Cancer: What Is New in Adjuvant and Molecularly Targeted Therapy? *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:1–11. doi:10.1155/2010/749579.
- [194] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
- [195] Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2010;20:985–92. doi:10.1111/IGC.0b013e3181e2abcc.

- [196] Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, Bishop EA, Moore K, Watkin W, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:485–9. doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.047.
- [197] Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L may. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3–10. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.022.
- [198] Von Gruenigen V, Frasure H, Kavanagh MB, Janata J, Waggoner S, Rose P, et al. Survivors of uterine cancer empowered by exercise and healthy diet (SUCCEED): A randomized controlled trial. *Gynecol. Oncol.*, vol. 125, 2012, p. 699–704. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.042.
- [199] Kim HS, Park CY, Lee JM, Lee JK, Cho CH, Kim SM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: A multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010;118:283–8. doi:10.1016/j.ygyno.2010.04.018.
- [200] Gupta D, Gunter MJ, Yang K, Lee S, Zuckerwise L, Chen L-M, et al. Performance of serum CA125 as a prognostic biomarker in patients with uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21. doi:10.1097/IGC.0b013e31821091b5.
- [201] Zakhour M, Li AJ, Walsh CS, Cass I, Karlan BY, Rimel BJ. Post treatment surveillance of type II endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2013;131:609–12. doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.008.
- [202] Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: A comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008;122:1598–603. doi:10.1002/ijc.23287.
- [203] Sherman ME, Guido R, Wentzensen N, Yang HP, Mai PL, Greene MH. New views on the pathogenesis of high-grade pelvic serous carcinoma with suggestions for advancing future research. *Gynecol Oncol* 2012;127:645–50. doi:10.1016/j.ygyno.2012.08.023.
- [204] Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl:S111-22.
- [205] Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:490–5.
- [206] Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer

- screening trial: Findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630–9. doi:10.1016/j.ajog.2005.05.005.
- [207] Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327–40. doi:10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
- [208] Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171:45–53. doi:10.1093/aje/kwp314.
- [209] Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:3–23.
- [210] Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217–24. doi:10.1093/aje/155.3.217.
- [211] Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19:398–405. doi:10.1016/S1472-6483(10)60175-7.
- [212] Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385–94. doi:10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
- [213] Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122–9. doi:10.1016/j.ygyno.2006.08.012.
- [214] Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Brinton L, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303–14. doi:10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
- [215] Beral V, Hermon C, Peto R, Reeves G, Brinton L, Marchbanks P, et al. Ovarian cancer and body size: Individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med* 2012;9:e1001200. doi:10.1371/journal.pmed.1001200.
- [216] Schildkraut JM, Risch N, Thompson WD. Evaluating genetic association among

- ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am J Hum Genet* 1989;45:521–9.
- [217] Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BAJ. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1998;105:493–9. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x.
- [218] Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y, Mettlin CJ, Jishi MF, Natarajan N. Characteristics of familial ovarian cancer: A report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:169–76.
- [219] Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
- [220] Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012;124:347–53. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.415.
- [221] Prat J, Ribé A, Gallardo A, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005;36:861–70. doi:10.1016/j.humpath.2005.06.006.
- [222] Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 2000;283:2260–5. doi:10.1001/jama.283.17.2260.
- [223] Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2473–81. doi:10.1158/1078-0432.CCR-1029-3.
- [224] Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2018;20:274–85. doi:10.1007/s12094-017-1719-x.
- [225] Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1998;339:424–8. doi:10.1056/NEJM199808133390702.
- [226] Whittemore a S, Balise RR, Pharoah PDP, Dicioccio R a, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91:1911–5. doi:10.1038/sj.bjc.6602239.
- [227] Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of BRCA1- And

- BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21:211–20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1816.
- [228] Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187–95. doi:10.1002/cncr.11310.
- [229] Bast RC, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: New opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009. doi:10.1038/nrc2644.
- [230] SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de Ovario 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones, SEGO 2014:1–40.
- [231] Prat J. Ovarian carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012. doi:10.1007/s00428-012-1203-5.
- [232] Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1206–12. doi:10.1007/s12094-016-1588-8.
- [233] McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420–32. doi:10.1097/PAT.0b013e328348a6e7.
- [234] Kommos S, Gilks CB, Du Bois A, Kommos F. Ovarian carcinoma diagnosis: The clinical impact of 15 years of change. *Br J Cancer* 2016. doi:10.1038/bjc.2016.273.
- [235] Binder PS, Prat J, Mutch DG. The future role of molecular staging in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:S127–31. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.009.
- [236] Seoud M, Lundqvist EÅ, Fujiwara K. Targeted therapy in gynecologic cancers: Ready for prime time? *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:S150–2. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.012.
- [237] Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2014. doi:10.1007/s00428-013-1509-y.
- [238] Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001. doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01042.x.
- [239] Auersperg N, Wong AST, Choi KC, Kang SK, Leung PCK. Ovarian surface epithelium: Biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001. doi:10.1210/er.22.2.255.
- [240] Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women

- predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451–6.  
doi:10.1002/path.1000.
- [241] Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin J a, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007.  
doi:10.1200/JCO.2007.12.2622.
- [242] Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9.  
doi:10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
- [243] Koc N, Ayas S, Arinkan SA. Comparison of the Classical Method and SEE-FIM Protocol in Detecting Microscopic Lesions in Fallopian Tubes with Gynecological Lesions. *J Pathol Transl Med* 2018;52:21–7. doi:10.4132/jptm.2016.06.17.
- [244] Olson S., Mignone L, Nakraseive C, Caputo T., Barakat R., Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212–7. doi:10.1016/S0029-7844(01)01457-0.
- [245] Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: Results of a national ovarian cancer survey. *Cancer* 2000;89:2068–75.  
doi:10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2068::AID-CNCR6>3.0.CO;2-Z.
- [246] Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *J Am Med Assoc* 2004;291:2705–12. doi:10.1001/jama.291.22.2705.
- [247] Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221–7. doi:10.1002/cncr.22371.
- [248] Gramellini D, Fieni S, Sanapo L, Casilla G, Verrotti C, Nardelli GB. Diagnostic accuracy of IOTA ultrasound morphology in the hands of less experienced sonographers. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2008;48:195–201.  
doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00829.x.
- [249] Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Fung-Kee-Fung M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:244–57.
- [250] Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal

- tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500–5. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- [251] Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839.
- [252] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:455–61. doi:10.1016/j.ygyno.2014.07.002.
- [253] Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Yazbek J, Williamson R, Bharwani N, Stewart V, et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2015;122:843–9. doi:10.1111/1471-0528.12992.
- [254] Tempany CMC, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities—Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761–7. doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn25761.
- [255] Sahdev A. CT in ovarian cancer staging: How to review and report with emphasis on abdominal and pelvic disease for surgical planning. *Cancer Imaging* 2016;16. doi:10.1186/s40644-016-0076-2.
- [256] Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer-A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145–9. doi:10.1016/j.ygyno.2006.11.022.
- [257] Esseridou A, Di Leo G, Sconfienza LM, Caldiera V, Raspagliesi F, Grijuela B, et al. In vivo detection of choline in ovarian tumors using 3D magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol* 2011;46:377–82. doi:10.1097/RLI.0b013e31821690ef.
- [258] Lai C-H, Lin G, Yen T-C, Liu F-Y. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;135:156–62.
- [259] Bast RC, Klug TL, John E St., Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883–7. doi:10.1056/NEJM198310133091503.

- [260] Badgwell D, Bast Jr. RC. Early Detection of Ovarian Cancer. *Dis Markers* 2007;23:397–410. doi:10.1155/2007/309382.
- [261] Heliström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695–700. doi:10.1073/PNAS.172380699.
- [262] Karlsen NS, Karlsen MA, Hogdall CK, Hogdall EVS. HE4 Tissue Expression and Serum HE4 Levels in Healthy Individuals and Patients with Benign or Malignant Tumors: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2285–95. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0447.
- [263] Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, Mackowiak-Matejczyk B, Sledziewski TK, Kinalski M, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res* 2016;9. doi:10.1186/s13048-016-0254-7.
- [264] Rustin GJS, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054–7. doi:10.1200/JCO.2001.19.20.4054.
- [265] Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating recist 1.1 and CA 125 agreed by the gynecological cancer intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419–23. doi:10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
- [266] Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG* 1990;97:922–9. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
- [267] Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1996;103:826–31. doi:10.1111/j.1471-0528.1996.tb09882.x.
- [268] Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BWJ. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:384–94. doi:10.1097/AOG.0b013e318195ad17.
- [269] National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian Cancer: Recognition and

- Initial Management. NICE guideline (CG122) 2011:32.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg122> (accessed August 4, 2018).
- [270] National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Tests in secondary care to identify people at high risk of ovarian cancer. NICE Diagnostics guidance (DG31) 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg31> (accessed August 4, 2018).
- [271] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
- [272] Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252–9. doi:10.1016/j.ygyno.2012.11.022.
- [273] Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1289–97. doi:10.1097/AOG.0b013e31821b5118.
- [274] Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, Munroe DG, Pappas TC, Smith A, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82.e1-82.e11. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.003.
- [275] Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: Prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349. doi:10.1136/bmj.g5920.
- [276] Araujo KG, Jales RM, Pereira PN, Yoshida A, de Angelo Andrade L, Sarian LO, et al. Performance of the IOTA ADNEX model in preoperative discrimination of adnexal masses in a gynecological oncology center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:778–83. doi:10.1002/uog.15963.
- [277] Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R, Zywicka P, Dyczkowski K, Stachowiak A, et al. External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. *Gynecol Oncol* 2016;142:490–5. doi:10.1016/j.ygyno.2016.06.020.
- [278] Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B, Saso S, Al-Memar M, Johnson S, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: A

- multicentre external validation study. *Br J Cancer* 2016;115:542–8.  
doi:10.1038/bjc.2016.227.
- [279] Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameje L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794–801.  
doi:10.1200/JCO.2005.01.7632.
- [280] Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: A temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:226–34. doi:10.1002/uog.7636.
- [281] Nunes N, Ambler G, Hoo W-L, Naftalin J, Foo X, Widschwendter M, et al. A Prospective Validation of the IOTA Logistic Regression Models (LR1 and LR2) in Comparison to Subjective Pattern Recognition for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1583–9. doi:10.1097/IGC.0b013e3182a6171a.
- [282] Testa A, Kaijser J, Wynants L, Fischerova D, Van Holsbeke C, Franchi D, et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: New evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer* 2014;111:680–8. doi:10.1038/bjc.2014.333.
- [283] Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2013;129:377–83.  
doi:10.1016/j.ygyno.2013.01.018.
- [284] Kaijser J, Sayasneh A, Van hoorde K, Ghaem-maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449–62. doi:10.1093/humupd/dmt059.
- [285] Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFPM, Slangen BFM, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17–29.  
doi:10.1016/j.ejca.2016.01.007.
- [286] Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*

- 2016;214:424–37.
- [287] Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1569.
- [288] Greene MH, Feng Z, Gail MH. The Importance of Test Positive Predictive Value in Ovarian Cancer Screening. *Clin Cancer Res* 2008;14:7574–7574. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2232.
- [289] Members of the Gynecology Cancer Disease Site Group. Screening High-risk Women for Ovarian Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; [EDUCATION AND INFORMATION]. Program in Evidence-based Care Evidence Summary No.:4-6b 2004. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/2331> (accessed August 4, 2018).
- [290] Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk – Combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res* 2017. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2750.
- [291] Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol* 2017. doi:10.1200/JCO.2016.69.9330.
- [292] Rosner BA, Colditz GA, Webb PM, Hankinson SE. Mathematical models of ovarian cancer incidence. *Epidemiology* 2005;16:508–15. doi:10.1097/01.ede.0000164557.81694.63.
- [293] Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184–203.
- [294] Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993. doi:10.1097/00006254-199405000-00016.
- [295] Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: An Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1072–8. doi:10.1093/jnci/95.14.1072.

- [296] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75. doi:10.1001/jama.2010.1237.
- [297] Rosen B, Kwon J, Fung MFK, Gagliardi A, Chambers A. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:280–6. doi:10.1016/j.ygyno.2004.02.013.
- [298] Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016;212:660–9. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010.
- [299] Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;55:38–46. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.003.
- [300] Timmers PJ, Zwinderman AH, Coens C, Vergote I, Trimbos JB. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:880–4.
- [301] Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN, Heffernan T, Miller DS. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2012;206. doi:10.1016/j.ajog.2011.08.022.
- [302] Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: Long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:982–7. doi:10.1093/jnci/djq149.
- [303] ESGO - European Society of Gynaecological Oncology. ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines 2017. [https://guidelines.esgo.org/media/2017/03/ESGO\\_ovarian\\_cancer\\_surgery\\_brA5\\_V01-website.pdf](https://guidelines.esgo.org/media/2017/03/ESGO_ovarian_cancer_surgery_brA5_V01-website.pdf) (accessed July 17, 2018).
- [304] Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2012;119:S110–7.
- [305] Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82. doi:10.1016/S0140-6736(00)03590-X.
- [306] Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113:11–7. doi:10.1097/AOG.0b013e3181917a0c.

- [307] Prat J, Oncology FC on G. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1–5.
- [308] Zhang Y, Fan S, Xiang Y, Duan H, Sun L. Comparison of the prognosis and recurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: A meta-analysis of clinical studies. *BMC Cancer* 2015;15:1–7. doi:10.1186/s12885-015-1604-3.
- [309] Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:58.e1–8.
- [310] Lu Y, Yao D sheng, Xu JH. Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54:29–38. doi:10.1016/j.tjog.2014.10.003.
- [311] Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, et al. Minimally Invasive Surgical Staging in Early-stage Ovarian Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:552–62. doi:10.1016/j.jmig.2017.02.013.
- [312] Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:2016–8. doi:10.1002/14651858.CD005344.pub4.
- [313] Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:144–8. doi:10.1111/j.1525-1438.2003.13357.x.
- [314] Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101–4.
- [315] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzin. *Cancer* 2009;115:1234–44. doi:10.1002/cncr.24149.
- [316] Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998;25:326–34.
- [317] Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer.

- Obstet Gynecol 2006;107:77–85. doi:10.1097/01.AOG.0000192407.04428.bb.
- [318] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59. doi:10.1200/JCO.20.5.1248.
- [319] Eisenkop SM, Friedman RL, Wang H-J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 1998;69. doi:10.1006/gyno.1998.4955.
- [320] Tsuyoshi H, Yoshida Y. Diagnostic imaging using positron emission tomography for gynecological malignancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1687–99.
- [321] Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Voi R Lo, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729–35. doi:10.1016/j.ygyno.2004.11.031.
- [322] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156–61. doi:10.1245/ASO.2006.08.021.
- [323] Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209. doi:10.1016/j.ajog.2013.07.016.
- [324] Eoh KJ, Yoon JW, Lee J-Y, Nam EJ, Kim S, Kim SW, et al. A novel algorithm for the treatment strategy for advanced epithelial ovarian cancer: consecutive imaging, frailty assessment, and diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer* 2017;17:481. doi:10.1186/s12885-017-3476-1.
- [325] Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: Clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008;110:354–9. doi:10.1016/j.ygyno.2008.04.042.
- [326] Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613–21. doi:10.1200/JCO.2016.69.2962.
- [327] Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al.

- Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53. doi:10.1056/NEJMoa0908806.
- [328] Kehoe S. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC chorus trial. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:17.
- [329] Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD005343.
- [330] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249–57. doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
- [331] Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95:105–12.
- [332] Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Ovarian Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95:125–32. doi:10.1093/jnci/95.2.125.
- [333] Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–9. doi:10.1016/j.ygyno.2006.06.013.
- [334] Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011;122:89–94. doi:10.1016/j.ygyno.2011.03.013.
- [335] Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:140–3. doi:10.1111/j.1525-1438.2003.13366.x.
- [336] Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD004706. doi:10.1002/14651858.CD004706.pub4.

- [337] Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD004706. doi:10.1002/14651858.CD004706.pub5.
- [338] Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008;112:2202–10. doi:10.1002/cncr.23390.
- [339] Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2968–75. doi:10.1200/JCO.1996.14.11.2968.
- [340] Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimpos JB, van der Burg ME, Fleuren GJ. Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:787–95.
- [341] Le T, Kennedy EB, Dodge J, Elit L. Follow-up of patients who are clinically disease-free after primary treatment for fallopian tube, primary peritoneal, or epithelial ovarian cancer: A program in evidence-based care guideline adaptation. *Curr Oncol* 2016;23:343–50. doi:10.3747/co.23.3042.
- [342] Shinagare AB, Suh CH, Kim KW, Somarouthu B, Van den Abbeele AD, Ramaiya NH. Ovarian Cancer: An Evidence-Based, Easy-to-Use Prediction Rule to Optimize the Use of Follow-up Chest CT. *J Am Coll Radiol* 2017;14:499–508. doi:10.1016/j.jacr.2016.08.010.
- [343] Rustin GJ, van der Burg M EL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155–63. doi:10.1016/S0140-6736(10)61268-8.
- [344] Zola P, Macchi C, Cibula D, Colombo N, Kimmig R, Maggino T, et al. Follow-up in gynecological malignancies: A state of art. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1151–64. doi:10.1097/IGC.0000000000000498.
- [345] Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, DeFazio A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: Results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2015;113:817–26. doi:10.1038/bjc.2015.245.
- [346] Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209–62.
- [347] Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM.

- Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:169–73. doi:10.1006/gyno.1996.0211.
- [348] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:256–61. doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.018.
- [349] Djordjevic B, Malpica A. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential: A clinicopathologic study of thirty-six cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1–9. doi:10.1097/PAS.0b013e3181c0a5ab.
- [350] Djordjevic B, Clement-Kruzel S, Atkinson NE, Malpica A. Nodal endosalpingiosis in ovarian serous tumors of low malignant potential with lymph node involvement: A case for a precursor lesion. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1442–8. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f17d33.
- [351] Djordjevic B, Malpica A. Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential With Nodal Low-grade Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:955–63. doi:10.1097/PAS.0b013e31825793e1.
- [352] Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555–60.
- [353] Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999;73:237–41. doi:10.1006/gyno.1999.5349.
- [354] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–6. doi:10.1093/jnci/dji102.
- [355] Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 2006;103:797–801. doi:10.1016/j.ygyno.2006.08.047.
- [356] Ferrandina G, Scambia G, Legge F, Petrillo M, Salutari V. Ovarian cancer patients with “node-positive-only” Stage IIIC disease have a more favorable outcome than Stage IIIA/B. *Gynecol Oncol* 2007;107:154–6. doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.016.

- [357] Baek S-J, Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-MY-T, Kim Y-MY-T, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:223–8. doi:10.3802/jgo.2008.19.4.223.
- [358] Akin O, editor. *Atlas of Gynecologic Oncology Imaging*. New York, NY: Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4614-7212-4.
- [359] Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:845–57.
- [360] Leblanc E, Querleu D, Narducci F. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:36–41. doi:10.1002/1098-2388(200007/08)19:1<36::AID-SSU6>3.0.CO;2-E.
- [361] Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommos S, et al. Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIa after sub-standard initial surgery. *Surg Oncol* 2012;21:31–5. doi:10.1016/j.suronc.2010.08.006.
- [362] Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1327–38. doi:10.1007/s00330-014-3139-4.
- [363] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8. doi:10.1186/1472-6874-8-8.
- [364] Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, et al. Analysis of Morbidity and Clinical Implications of Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy in a Continuous Series of 98 Patients with Advanced-Stage Cervical Cancer and Negative PET-CT Imaging in the Para-Aortic Area. *Oncologist* 2011;16:1021–7.
- [365] Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011;117:1928–34.
- [366] Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in

- patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:1002–6.  
doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.112.
- [367] Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 2011;122:600–3.  
doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.041.
- [368] Jantarasaengaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:569–74.  
doi:10.1002/uog.13200.
- [369] Takač I. Transvaginal ultrasonography with and without saline infusion in assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2007;26:949–55. doi:10.7863/jum.2007.26.7.949.
- [370] Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing Myometrial Infiltration by Endometrial Cancer: Uterine Virtual Navigation with Three-dimensional US. *Radiology* 2009;250:776–83. doi:10.1148/radiol.2503080877.
- [371] Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J, Escaramís G, Ordi J, Ayuso JR, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: Role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:385–90. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00414.x.
- [372] Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* 2010;116:399–403.
- [373] AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, et al. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:485–93.
- [374] AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, et al. Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:103–8.
- [375] Creutzberg CL, van Stiphout RGPM, Nout RA, Lutgens LCHW, Jürgenliemk-

- Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530–9.
- [376] Koskas M, Fournier M, Luton D, Darai E, Rouzier R. Survival impact of lymphadenectomy stratified by nodal metastatic probability in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2376–82.
- [377] Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. External validation of nomograms designed to predict lymphatic dissemination in patients with early-stage endometrioid endometrial cancer: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:56.e1-56.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.058.
- [378] Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Bazire L, Huguet F, Graesslin O, et al. An external validation study of nomograms designed to predict isolated loco-regional and distant endometrial cancer recurrences: how applicable are they? *Br J Cancer* 2013;109:1498–503. doi:10.1038/bjc.2013.500.
- [379] Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert-Buffet N, Clavel-Chapelon F, Haddad B, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:197.e1-8.
- [380] Anton C, Silva A, Baracat E, Dogan N, Köhler C, Carvalho J, et al. A novel model to estimate lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Clinics* 2017;72:30–5. doi:10.6061/clinics/2017(01)06.
- [381] Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol* 2017;147:61–5. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.139.
- [382] Park HJ, Nam EJ, Rha SY, Kim S, Kim SW, Kim JW, et al. A new prognostic index model using meta-analysis in early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:357–63.
- [383] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:109–109. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.010.
- [384] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297–303. doi:10.1016/S1470-2045(08)70074-3.
- [385] Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: Practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291–4.

doi:10.1016/j.ygyno.2010.07.011.

- [386] Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, et al. Staging Laparotomy for Endometrial Carcinoma: Assessment of Retroperitoneal Lymph Nodes. *Gynecol Oncol* 1995;58:189–93. doi:10.1006/gyno.1995.1208.
- [387] Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198–205. doi:10.1016/S1072-7515(03)00234-5.
- [388] Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. Pattern of Lymph Node Metastases in Clinically Unilateral Stage I Invasive Epithelial Ovarian Carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001;80:56–61. doi:10.1006/gyno.2000.6027.
- [389] Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002. doi:10.1053/beog.2002.0301.
- [390] Todo Y, Takeshita S, Okamoto K, Yamashiro K, Kato H. Implications of para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer without pelvic lymph node metastasis. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e59.
- [391] Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825–32.
- [392] Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. 2007;8:831–41.
- [393] Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269–73. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00996.x.
- [394] Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:651–7. doi:10.1016/j.ygyno.2004.11.026.
- [395] Lo KWK, Cheung TH, Yu MY, Yim SF, Chung TKH. The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:863–9. doi:10.1111/j.1525-1438.2003.13320.x.
- [396] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, et al.

- Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006. doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.032.
- [397] Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, et al. Adenocarcinoma of the Endometrium: Survival Comparisons of Patients with and without Pelvic Node Sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29–33. doi:10.1006/gyno.1995.1005.
- [398] Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, et al. Long-Term Outcomes of Therapeutic Pelvic Lymphadenectomy for Stage I Endometrial Adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:165–71. doi:10.1006/gyno.1998.5098.
- [399] Ceccaroni M, Savelli L, Bovicelli A, Alboni C, Ceccarini M, Farina A, et al. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2004;24:2073–8.
- [400] Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16. doi:10.1093/jnci/djn397.
- [401] Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol* 2003;91:326–31.
- [402] del Pino M, Fusté P, Pahisa J, Rovirosa À, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, et al. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1675–83.
- [403] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013;31:3026–33.
- [404] Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, et al. Survival and Failure Pattern of Patients With Endometrial Cancer After Extensive Surgery Including Systematic Pelvic and Para-Aortic Lymphadenectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1585–90. doi:10.1111/IGC.0b013e3181a833cc.
- [405] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and

- cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36–44.
- [406] Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective Analysis of Selective Lymphadenectomy in Apparent Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668–75. doi:10.1200/JCO.2005.04.144.
- [407] Lutman C V., Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006;102:92–7. doi:10.1016/j.ygyno.2005.11.032.
- [408] Fanning J. Long-Term Survival of Intermediate Risk Endometrial Cancer (Stage IG3, IC, II) Treated with Full Lymphadenectomy and Brachytherapy without Teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001;82:371–4. doi:10.1006/gyno.2001.6276.
- [409] Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823–30.
- [410] Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Sudo S, et al. Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:314–8.
- [411] Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:355–9.
- [412] Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph Node Sampling and Survival in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71:340–3. doi:10.1006/gyno.1998.5254.
- [413] Lankveld MA van, Koot NC, Peeters PH, Schagen van Leeuwen J, Jurgenliemk-Schulz IM, Eijkeren MA van. Compliance to surgical and radiation treatment guidelines in relation to patient outcome in early stage endometrial cancer. *J Eval Clin Pract* 2006;12:196–201. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00618.x.
- [414] Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk Stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: Report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997. doi:10.1016/S0360-3016(97)00040-0.
- [415] Tong S-Y, Lee J-M, Lee J-K, Kim JW, Cho C-H, Kim S-M, et al. Efficacy of Para-Aortic Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrioid Uterine Corpus Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1425–30. doi:10.1245/s10434-010-1472-7.

- [416] Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: The controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6–8. doi:10.1016/j.ygyno.2009.12.025.
- [417] Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: Are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293–4. doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.065.
- [418] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36. doi:10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
- [419] Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:986–90.
- [420] Li M-Y, Hu X-X, Zhong J-H, Chen L-L, Lin Y-X. Therapeutic role of systematic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: A systematic review. *Oncol Lett* 2016;11:3849–57. doi:10.3892/ol.2016.4467.
- [421] Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115:236–8. doi:10.1016/j.ygyno.2009.07.016.
- [422] Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of Pelvic and Paraortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancers. *Gynecol Oncol* 1997;64:411–7. doi:10.1006/gyno.1996.4573.
- [423] Orr JW, Orr PF, Taylor PT. Surgical staging endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:656–68. doi:10.1097/00003081-199609000-00014.
- [424] Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007;109:2454–60.
- [425] O’Hanlan KA, Sten MS, O’Holleran MS, Ford NN, Struck DM, McCutcheon SP. Infrarenal lymphadenectomy for gynecological malignancies: Two laparoscopic approaches. *Gynecol Oncol* 2015;0:330–7.
- [426] Kim HS, Suh DH, Kim M-K, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic Lymphadenectomy for Survival in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:405–12. doi:10.1093/jjco/hys019.

- [427] Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM. Cost-Effectiveness Analysis of Strategies for the Surgical Management of Grade 1 Endometrial Adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2007;109:1388–95. doi:10.1097/01.AOG.0000262897.21628.06.
- [428] Coronado PJ, Rychlik A, Martínez-Maestre MA, Baquedano L, Fasero M, García-Arreza A, et al. Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: a matched-pair study. *J Gynecol Oncol* 2018;29:1–12.
- [429] Shisler R, Sinnott JA, Wang V, Hebert C, Salani R, Felix AS. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol* 2018;148:403–13. doi:10.1016/j.ygyno.2017.11.007.
- [430] Angioli R, Plotti F, Cafà EV, Dugo N, Capriglione S, Terranova C, et al. Quality of life in patients with endometrial cancer treated with or without systematic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:539–43. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.037.
- [431] Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: Implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011;122:536–40. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.001.
- [432] Mikami M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25:279–81.
- [433] Chang S-J, Bristow RE, Ryu H-S. Analysis of para-aortic lymphadenectomy up to the level of the renal vessels in apparent early-stage ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:29. doi:10.3802/jgo.2013.24.1.29.
- [434] Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The Benefits of Comprehensive Surgical Staging in the Management of Early-Stage Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;85:351–5. doi:10.1006/gyno.2002.6636.
- [435] Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:718–26.
- [436] Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, et al. Systematic Para-aortic and Pelvic Lymphadenectomy in Early Stage Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3849–55. doi:10.1245/s10434-012-2439-7.
- [437] Mahdi H, Moslemi-Kebria M, Levinson KL, Gojayev A, Lockhart D, Ali-Fehmi R, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Lymphadenectomy and Lymph Node Metastasis in Clinically Early-Stage Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Int J Gynecol*

- Cancer 2013;23:1226–30. doi:10.1097/IGC.0b013e3182856736.
- [438] Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Kruitwagen RFP. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011;123:610–4.
- [439] Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Sripramote M, Thawaramara T, et al. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:297–302. doi:10.1046/j.1525-1438.2003.13192.x.
- [440] Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:604–8. doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.028.
- [441] Eisenkop SM, Spirtos NM. The Clinical Significance of Occult Macroscopically Positive Retroperitoneal Nodes in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:143–9. doi:10.1006/gyno.2001.6232.
- [442] Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell’Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704. doi:10.1038/sj.bjc.6603323.
- [443] du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1733–9. doi:10.1200/JCO.2009.25.3617.
- [444] Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1817–22.
- [445] Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic Lymphadenectomy for Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:520–8. doi:10.1111/IGC.0b013e3181d6de1d.
- [446] Eoh KJ, Lee J-Y, Yoon JW, Nam EJ, Kim S, Kim S-W, et al. Role of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery for optimally cytoreduced advanced ovarian cancer: Reappraisal in the era of radical surgery. *Oncotarget* 2017;8. doi:10.18632/oncotarget.13696.
- [447] Rungruang BJ, Miller A, Krivak TC, Horowitz NS, Rodriguez N, Hamilton CA, et al. What is the role of retroperitoneal exploration in optimally debulked stage IIIC

- epithelial ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Cancer* 2017;123:985–93. doi:10.1002/cncr.30414.
- [448] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017;35:5500–5500. doi:10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5500.
- [449] Atallah D, Rassy E El, Chahine G. Is the LION strong enough? *Futur Oncol* 2017;13:1835–7. doi:10.2217/fon-2017-0292.
- [450] Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1862–8.
- [451] Classe J-M, Cerato E, Boursier C, Dauplat J, Pomel C, Villet R, et al. Impact des curages rétropéritonéaux sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé : le protocole CARACO. *J Gynécologie Obs Biol La Reprod* 2011;40:201–4. doi:10.1016/j.jgyn.2011.02.009.
- [452] Hasenburg A, Sehouli J, Lampe B, Reuss A. LION-PAW: Lymphadenectomy in ovarian neoplasm-pleasure ability of women—Prospective substudy of the randomized multicenter LION study. *J Clin Oncol* 2018;36:5575.
- [453] Ben-Ami I, Vaknin Z, Schneider D, Halperin R. Perioperative morbidity and mortality of gynecological oncologic surgery in elderly women. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:452–7. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00478.x.
- [454] Mehaseb MK, Shafi MI. Supra-umbilical vertical midline abdominal incision in morbidly obese gynaecological oncology patients. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2013;33:505–7. doi:10.3109/01443615.2013.774325.
- [455] Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, Brown CL, Jones WB, Hoskins WJ. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737–40. doi:10.1016/0029-7844(96)00021-X.
- [456] Dargent D. A new future for Schauta's operation through a pre-surgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1987;8:292–6.
- [457] Lee M, Kim SW, Paek J, Lee SH, Yim GW, Kim JH, et al. Comparisons of Surgical Outcomes, Complications, and Costs Between Laparotomy and Laparoscopy in Early-Stage Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:251–6. doi:10.1097/IGC.0b013e318208c71c.
- [458] Park J-Y, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. Comparison of

- Laparoscopy and Laparotomy in Surgical Staging of Early-Stage Ovarian and Fallopian Tubal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012–9. doi:10.1245/s10434-008-9893-2.
- [459] Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:35–40. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00323.x.
- [460] Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:455–61. doi:10.1016/j.ygyno.2005.09.060.
- [461] Dargent D, Salvat J. Envahissement ganglionnaire pelvien : place de la pelviscopie rétro-péritonéale. Paris: Medsi/McGraw-Hill; 1989.
- [462] Das S, Tashima M. Extraperitoneal Laparoscopic Staging Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol* 1994;151:1321–3. doi:10.1016/S0022-5347(17)35240-0.
- [463] Querleu D, Ferron G, Rafii A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, et al. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: Description of a technique. *Gynecol Oncol* 2008;109:81–5. doi:10.1016/j.ygyno.2007.12.031.
- [464] Pan X-Y, Lin H, Wang Y-N, Zhao Y-W, Cheng J-Y, Sun A-P. Feasibility of laparoscopic extraperitoneal pelvic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2011;122:281–4.
- [465] Ferron G, De Santiago J, Querleu D, Martinez A, Angeles MA, Boulet B, et al. Left Lateral Endosurgical Extraperitoneal Total Hysterectomy with Para-Aortic and Pelvic Lymphadenectomy: A Novel Approach for the Obese Patient with Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:730–6. doi:10.1016/j.jmig.2017.11.019.
- [466] Querleu D, Leblanc E, Ferron G, Narducci F, Rafii A, Martel P. [Laparoscopic surgery and gynaecological cancers]. *Bull Cancer* 2007;94:1063–71. doi:10.1684/bdc.2007.0522.
- [467] Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of Life of Patients With Endometrial Cancer Undergoing Laparoscopic International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Compared With Laparotomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337–42. doi:10.1200/JCO.2009.22.3529.
- [468] Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy — A prospective cohort study of 293

- patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:418–24.
- [469] Fagotti A, Boruta DM, Scambia G, Fanfani F, Paglia A, Escobar PF. First 100 early endometrial cancer cases treated with laparoendoscopic single-site surgery: a multicentric retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:353.e1-353.e6. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.031.
- [470] Boruta DM, Growdon WB, Schorge JO. Single-Incision Laparoscopic Staging for Endometrial Cancer. *J Am Coll Surg* 2011;212:e1–5. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.018.
- [471] Zapardiel I, Moreno E, Piñera A, De Santiago J. Novel technique for the complete staging of endometrial cancer by single-port laparoscopy. *Gynecol Oncol* 2016;140:369–71.
- [472] Lee YS. Single-port laparoscopic transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy as part of staging operation for early ovarian cancer and high grade endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e32.
- [473] Mencaglia L, Mereu L, Carri G, Arena I, Khalifa H, Tateo S, et al. Single port entry – Are there any advantages? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:441–55. doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.12.002.
- [474] Kristensen SE, Mosgaard BJ, Rosendahl M, Dalsgaard T, Bjørn SF, Frøding LP, et al. Robot-assisted surgery in gynecological oncology: current status and controversies on patient benefits, cost and surgeon conditions - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:274–85.
- [475] Marino P, Houvenaeghel G, Narducci F, Boyer-Chammard A, Ferron G, Uzan C, et al. Cost-Effectiveness of Conventional vs Robotic-Assisted Laparoscopy in Gynecologic Oncologic Indications. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1102–8. doi:10.1097/IGC.0000000000000458.
- [476] Lim PC, Kang E, Park DH. A comparative detail analysis of the learning curve and surgical outcome for robotic hysterectomy with lymphadenectomy versus laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy in treatment of endometrial cancer: A case-matched controlled study of the first o. *Gynecol Oncol* 2011;120:413–8. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.034.
- [477] Yaribakht S, Guillemin F, Harter V, Malartic C, Marchal F. Nouvelle approche de la courbe d'apprentissage en chirurgie oncogynécologique robot-assistée. *Gynécologie Obs Fertil* 2015;43:348–55. doi:10.1016/j.gyobfe.2015.02.004.
- [478] O'Malley DM, Smith B, Fowler JM. The role of robotic surgery in endometrial

- cancer. *J Surg Oncol* 2015;112:761–8. doi:10.1002/jso.23988.
- [479] Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, Luukkaala TH, Mäenpää JU. Robotic-Assisted Infrarenal Para-aortic Lymphadenectomy in Gynecological Cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:951–8. doi:10.1097/IGC.0000000000001249.
- [480] Seamon LG, Fowler JM, Richardson DL, Carlson MJ, Valmadre S, Phillips GS, et al. A detailed analysis of the learning curve: Robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:162–7. doi:10.1016/j.ygyno.2009.04.017.
- [481] Shazly SAM, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;138:457–71. doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.009.
- [482] Gaia G, Holloway RW, Santoro L, Ahmad S, Di Silverio E, Spinillo A. Robotic-Assisted Hysterectomy for Endometrial Cancer Compared With Traditional Laparoscopic and Laparotomy Approaches. *Obstet Gynecol* 2010;116:1422–31. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f74153.
- [483] Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:360.e1-360.e9. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.012.
- [484] Seror J, Bats A-S, Huchon C, Bensaïd C, Douay-Hauser N, Lécure F. Laparoscopy vs Robotics in Surgical Management of Endometrial Cancer: Comparison of Intraoperative and Postoperative Complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:120–5. doi:10.1016/j.jmig.2013.07.015.
- [485] Cardenas-Goicoechea J, Soto E, Chuang L, Gretz H, Randall TC. Integration of robotics into two established programs of minimally invasive surgery for endometrial cancer appears to decrease surgical complications. *J Gynecol Oncol* 2013;24:21.
- [486] Barrie A, Freeman AH, Lyon L, Garcia C, Conell C, Abbott LH, et al. Classification of Postoperative Complications in Robotic-assisted Compared With Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2016. doi:10.1016/j.jmig.2016.08.832.
- [487] Ind T, Laios A, Hacking M, Nobbenhuis M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robot* 2017;13:e1851.

- [488] Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:674–81.
- [489] Subramaniam A, Kim KH, Bryant SA, Zhang B, Sikes C, Kimball KJ, et al. A cohort study evaluating robotic versus laparotomy surgical outcomes of obese women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:604–7. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.024.
- [490] Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111:41–5. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.030.
- [491] Bernardini MQ, Gien LT, Tipping H, Murphy J, Rosen BP. Surgical Outcome of Robotic Surgery in Morbidly Obese Patient With Endometrial Cancer Compared to Laparotomy. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:76–81. doi:10.1097/IGC.0b013e3182353371.
- [492] Zanagnolo V, Garbi A, Achilarré MT, Minig L. Robot-assisted Surgery in Gynecologic Cancers. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:379–96. doi:10.1016/j.jmig.2017.01.006.
- [493] Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, Kho RM, Magtibay P. Robotic approach for ovarian cancer: Perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100–5. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.045.
- [494] Magrina JF, Cetta RL, Chang Y-H, Guevara G, Magtibay PM. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2013;129:336–40. doi:10.1016/j.ygyno.2013.01.015.
- [495] Nezhat FR, Finger TN, Vetere P, Radjabi AR, Vega M, Averbuch L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes and Complication Rates Between Conventional Versus Robotic-Assisted Laparoscopy in the Evaluation and Management of Early, Advanced, and Recurrent Stage Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:600–7. doi:10.1097/IGC.0000000000000096.
- [496] Brown J V., Mendivil AA, Abaid LN, Rettenmaier MA, Micha JP, Wabe MA, et al. The Safety and Feasibility of Robotic-Assisted Lymph Node Staging in Early-Stage Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1493–8.

doi:10.1097/IGC.0000000000000224.

- [497] Orr JW. Surgical Staging of Endometrial Cancer: Does the Patient Benefit? *Gynecol Oncol* 1998;71:335–9. doi:10.1006/gyno.1998.5296.
- [498] Orr JW, Holloway RW, Orr PF, Holimon JL. Surgical staging of uterine cancer: an analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol* 1991;42:209–16. doi:10.1016/0090-8258(91)90347-8.
- [499] Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1225–30. doi:10.1016/S0002-9378(11)91693-7.
- [500] Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer—Revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104:222–31. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.013.
- [501] Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:5–10. doi:10.1016/j.ygyno.2012.06.035.
- [502] Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD007585. doi:10.1002/14651858.CD007585.pub4.
- [503] Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:294–7. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00354.x.
- [504] Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010;119:60–4. doi:10.1016/j.ygyno.2010.06.018.
- [505] Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:291–8. doi:10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
- [506] Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally

- advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304–11.  
doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.012.
- [507] Simonato A, Varca V, Esposito M, Venzano F, Carmignani G. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol* 2009;182:2285–90. doi:10.1016/j.juro.2009.07.033.
- [508] Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007387. doi:10.1002/14651858.CD007387.pub3.
- [509] Logmans A, Kruyt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbos JB. Lymphedema and Lymphocysts Following Lymphadenectomy May Be Prevented by Omentoplasty: A Pilot Study. *Gynecol Oncol* 1999;75:323–7. doi:10.1006/gy.1999.5624.
- [510] Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin Application for Preventing Lymphocysts after Retroperitoneal Lymphadenectomy in Patients with Gynecologic Malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;84:43–6. doi:10.1006/gy.2001.6462.
- [511] Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:483.e1-483.e6. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.053.
- [512] Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, et al. Lymphoceles, Lymphorrhoea, and Lymphedema after Laparoscopic and Open Endometrial Cancer Staging. *Ann Surg Oncol* 2012;19:259–67. doi:10.1245/s10434-011-1854-5.
- [513] Varga Z, Hegele A, Olbert P, Hofmann R, Schrader AJ. Laparoscopic Peritoneal Drainage of Symptomatic Lymphoceles after Pelvic Lymph Node Dissection Using Methylene Blue Instillation. *Urol Int* 2006;76:335–8. doi:10.1159/000092058.
- [514] Frey MK, Ward NM, Caputo TA, Taylor J, Worley MJ, Slomovitz BM. Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2012;125:48–53. doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.012.
- [515] Han D, Wu X, Li J, Ke G. Postoperative Chylous Ascites in Patients With Gynecologic Malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:186–90.

doi:10.1097/IGC.0b013e318233f24b.

- [516] Zhao Y, Hu W, Hou X, Zhou Q. Chylous Ascites After Laparoscopic Lymph Node Dissection in Gynecologic Malignancies. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:90–6. doi:10.1016/j.jmig.2013.07.005.
- [517] Solmaz U, Turan V, Mat E, Dereli ML, Ekin A, Peker N, et al. Chylous ascites following retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic malignancies: Incidence, risk factors and management. *Int J Surg* 2015;16:88–93.
- [518] Thiel FC, Parvanta P, Hein A, Mehlhorn G, Lux MP, Renner SP, et al. Chylous ascites after lymphadenectomy for gynecological malignancies. *J Surg Oncol* 2016;114:613–8.
- [519] Güngördük K, Güngördük ÖC, Ozdemir IA, Gokcu M, Sancı M. Does BLOODCARE Powder Prevent Postoperative Chylous Ascites After Lymphadenectomy for Gynecological Malignancies? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1979–82. doi:10.1097/IGC.0000000000001093.
- [520] Bogani G, Borghi C, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Chiappa V, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications following ovarian cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:739–46.
- [521] Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhed P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer – A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:112–21. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.02.021.
- [522] Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2017;17:50.
- [523] Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema After Surgery for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2014;124:307–15. doi:10.1097/AOG.0000000000000372.
- [524] Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, Westin SN, Schmeler KM, dos Reis R, et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:366–71.
- [525] Morales S, Zapardiel I, Grabowski JP, Hernandez A, Diestro MD, Gonzalez-Benitez C, et al. Surgical outcome of extraperitoneal paraaortic lymph node dissections compared with transperitoneal approach in gynecologic cancer patients. *J*

- Minim Invasive Gynecol 2013;20:611–5.
- [526] Magrina JF, Kho R, Montero RP, Magtibay PM, Pawlina W. Robotic extraperitoneal aortic lymphadenectomy: Development of a technique. *Gynecol Oncol* 2009;113:32–5.
- [527] Uccella S, Bonzini M, Palomba S, Fanfani F, Ceccaroni M, Seracchioli R, et al. Impact of Obesity on Surgical Treatment for Endometrial Cancer: A Multicenter Study Comparing Laparoscopy vs Open Surgery, with Propensity-Matched Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:53–61.
- [528] Orekoya O, Samson ME, Trivedi T, Vyas S, Steck SE. The Impact of Obesity on Surgical Outcome in Endometrial Cancer Patients: A Systematic Review. *J Gynecol Surg* 2016;32:149–57.
- [529] Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, Michener C, Rose PG. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *J Gynecol Oncol* 2015;26:208–13.
- [530] Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, Ramirez NC, Copeland LJ, Eaton LA, et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 2004;95:588–92.
- [531] Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin DS, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic Pelvic and Paraaortic Lymph Node Dissection in the Obese. *Gynecol Oncol* 2002;84:426–30. doi:10.1006/gyno.2001.6548.
- [532] Salman MC, Usubutun A, Ozlu T, Boynukalin K, Yuce K. Obesity does not affect the number of retrieved lymph nodes and the rate of intraoperative complications in gynecologic cancers. *J Gynecol Oncol* 2010;21:24. doi:10.3802/jgo.2010.21.1.24.
- [533] Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol* 2011;22:168–76.
- [534] Litta P, Fabris AM, Breda E, Bartolucci C, Conte L, Saccardi C, et al. Laparoscopic surgical staging of endometrial cancer: does obesity influence feasibility and perioperative outcome? *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:231–3.
- [535] Seki Y, Ohue M, Sekimoto M, Takiguchi S, Takemasa I, Ikeda M, et al. Evaluation of the technical difficulty performing laparoscopic resection of a rectosigmoid carcinoma: visceral fat reflects technical difficulty more accurately than body mass index. *Surg Endosc* 2007;21:929–34. doi:10.1007/s00464-006-9084-9.
- [536] Cecchini S, Cavazzini E, Marchesi F, Sarli L, Roncoroni L. Computed Tomography

- Volumetric Fat Parameters versus Body Mass Index for Predicting Short-term Outcomes of Colon Surgery. *World J Surg* 2011;35:415–23. doi:10.1007/s00268-010-0888-3.
- [537] Kang J, Baek S-E, Kim T, Hur H, Min BS, Lim JS, et al. Impact of fat obesity on laparoscopic total mesorectal excision: more reliable indicator than body mass index. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:497–505. doi:10.1007/s00384-011-1333-2.
- [538] Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:343–51. doi:10.1007/s00384-013-1803-9.
- [539] Ballian N, Lubner MG, Munoz A, Harms BA, Heise CP, Foley EF, et al. Visceral obesity is associated with outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:365–70. doi:10.1002/jso.22031.
- [540] Jung M, Volonté F, Buchs NC, Gayet-Ageron A, Pugin F, Gervaz P, et al. Perirenal Fat Surface Area as a Risk Factor for Morbidity After Elective Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2014;57:201–9. doi:10.1097/DCR.0000000000000029.
- [541] Clerc D, Blaser B, Demartines N, Christoforidis D. Sagittal Abdominal Diameter is a Better Predictor than Body Mass Index for Duration of Laparoscopic Left Colectomy. *World J Surg* 2015;39:769–75. doi:10.1007/s00268-014-2877-4.
- [542] Kumazawa T, Tsuchiya N, Inoue T, Obara T, Tsuruta H, Saito M, et al. Association Between Various Indices of Obesity and Intraoperative Factors in Laparoscopic Donor Nephrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2012;22:567–71. doi:10.1089/lap.2011.0472.
- [543] Akaiha H, Haga N, Yanagida T, Aikawa K, Ishibashi K, Takahashi N, et al. Does Body Habitus of Patients Affect Operative Difficulty During Retroperitoneal Laparoscopic Radical Nephrectomy? *J Endourol* 2013;27:208–13. doi:10.1089/end.2012.0383.
- [544] Gorin MA, Mullins JK, Pierorazio PM, Jayram G, Allaf ME. Increased Intra-abdominal Fat Predicts Perioperative Complications Following Minimally Invasive Partial Nephrectomy. *Urology* 2013;81:1225–31. doi:10.1016/j.urology.2012.12.053.
- [545] Palomba S, Zupi E, Russo T, Oppedisano R, Manguso F, Falbo A, et al. Presurgical assessment of intraabdominal visceral fat in obese patients with early-stage endometrial cancer treated with laparoscopic approach: relationships with early laparotomic conversions. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:195–201.
- [546] Papadia A, Ragni N, Salom EM. The impact of obesity on surgery in gynecological

- oncology: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:944–52.
- [547] Childers JM, Hatch K, Surwit EA. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:38–43.
- [548] Querleu D. Laparoscopic Paraaortic Node Sampling in Gynecologic Oncology: A Preliminary Experience. *Gynecol Oncol* 1993;49:24–9. doi:10.1006/gyno.1993.1080.
- [549] Köhler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results. *Gynecol Oncol* 2003;91:139–48. doi:10.1016/S0090-8258(03)00419-0.
- [550] Recio FO, Piver MS, Hempling RE. Pretreatment Transperitoneal Laparoscopic Staging Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Large ( $\geq 5$  cm) Stage IB2 Cervical Carcinoma: Report of a Pilot Study. *Gynecol Oncol* 1996;63:333–6. doi:10.1006/gyno.1996.0332.
- [551] Lee C-L, Huang K-G, Wu P-J, Lee P-S, Yen C-F. Long-term survival outcome of laparoscopic staging surgery for endometrial cancer in Taiwanese experience. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:57–61. doi:10.1016/j.tjog.2012.03.002.
- [552] Raiga J. Laparoscopic transperitoneal pelvic lymphadenectomy. *WebSurg* 2001. <https://websurg.com/operative-technique/4296/ot02en254> (accessed August 12, 2018).
- [553] Martel-Billard C, Goillot V, Jacquin A, Lecointre L, Faller E, Boisramé T, et al. Laparoscopic Transperitoneal Para-Aortic Lymphadenectomy in 10 Steps. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:386–7. doi:10.1016/j.jmig.2017.09.017.
- [554] Abu-Rustum NR, Sonoda Y. Transperitoneal laparoscopic staging with aortic and pelvic lymph node dissection for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;104:5–8. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.031.
- [555] Hudry D, Ahmad S, Zanagnolo V, Narducci F, Fastrez M, Ponce i Sebastia J, et al. Robotically assisted para-aortic lymphadenectomy: surgical results: a cohort study of 487 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:504–11.
- [556] James JA, Rakowski JA, Jeppson CN, Stavitzski NM, Ahmad S, Holloway RW. Robotic transperitoneal infra-renal aortic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:285–92.
- [557] Magrina JF, Long JB, Kho RM, Giles DL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic transperitoneal infrarenal aortic lymphadenectomy: technique and results. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:184–7.

- [558] Ponce J, Barahona M, Pla MJ, Rovira J, Garcia-Tejedor A, Gil-Ibanez B, et al. Robotic Transperitoneal Infrarenal Para-Aortic Lymphadenectomy With Double Docking: Technique, Learning Curve, and Perioperative Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:622–7. doi:10.1016/j.jmig.2016.02.005.
- [559] Loaec C, Bats A-S, Ngo C, Cornou C, Rossi L, Bensaid C, et al. Dual docking robotic surgical staging for high risk endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:79–83. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.04.009.
- [560] Berman ML, Lagasse LD, Watring WG, Ballon SC, Schlesinger RE, Moore JG, et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol* 1977;50:658–64.
- [561] Vasilev SA, McGonigle KF. Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection. *Gynecol Oncol* 1996;61:315–20.
- [562] Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, LeBlanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000;88:1883–91.
- [563] Leblanc E, Querleu D. Extraperitoneal laparoscopic iliac para-aortic lymph node dissection for gynecologic cancer. *WebSurg* 2002. <https://websurg.com/operative-technique/4295/ot02en157> (accessed August 12, 2018).
- [564] Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:87–92.
- [565] Gil-Moreno A, Maffuz A, Díaz-Feijoo B, Puig O, Martínez-Palones JM, Pérez A, et al. Modified approach for extraperitoneal laparoscopic staging for locally advanced cervical cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:451–8.
- [566] Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;91:360–3.
- [567] Hareyama H, Ito K, Watanabe S, Hakoyama M, Uchida A, Oku K, et al. Factors Influencing the Number of Pelvic and Para-Aortic Lymph Nodes Removed in Surgical Treatment of Endometrial and Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1. doi:10.1097/IGC.0b013e31826fd644.
- [568] Fotopoulou C, El-Balat A, du Bois A, Sehouli J, Harter P, Muallem MZ, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in early high-risk or advanced endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2015. doi:10.1007/s00404-015-3746-6.

- [569] Huang M, Slomovitz BM, Ramirez PT. Transperitoneal versus extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in patients with cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:101–6.
- [570] Ocelli B, Narducci F, Lanvin D, Querleu D, Coste E, Castelain B, et al. De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy versus transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: A randomized experimental study 2000;183:529–33.
- [571] Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Pérez-Benavente A, Del Campo JM, Xercavins J, Martínez-Palones JM. Impact of extraperitoneal lymphadenectomy on treatment and survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S33–5.
- [572] Ocelli B, Narducci F, Lanvin D, Leblanc E, Querleu D. Learning curves for transperitoneal laparoscopic and extraperitoneal endoscopic paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:51–3.
- [573] Díaz-Feijoo B, Gil-Ibáñez B, Pérez-Benavente A, Martínez-Gómez X, Colás E, Sánchez-Iglesias JL, et al. Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2014;132:98–101.
- [574] Narducci F, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Collinet P, Leblanc E. Early experience of robotic-assisted laparoscopy for extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy up to the left renal vein. *Gynecol Oncol* 2009;115:172–4. doi:10.1016/j.ygyno.2009.04.032.
- [575] Gorostidi M, Larreategui J, Bernal T, Goiri C, Arrue M, Navarrina P, et al. Robotic Retroperitoneal Paraaortic Lymphadenectomy at Donostia University Hospital. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:480–5. doi:10.1016/j.jmig.2013.10.004.
- [576] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. 2012;13:e212-20.
- [577] Gil-Moreno A, Franco-Camps S, Cabrera S, Pérez-Benavente A, Martínez-Gómez X, García A, et al. Pretherapeutic Extraperitoneal Laparoscopic Staging of Bulky or Locally Advanced Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;18:482–9.
- [578] Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Cabrera S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Aortic Lymphadenectomy for

- Surgical Staging of Endometrial and Ovarian Cancer: The STELLA Trial. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2966–74. doi:10.1245/s10434-016-5229-9.
- [579] SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer Escamoso Invasor de Vulva 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones, SEGO 2016.
- [580] SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones, SEGO 2017.
- [581] SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2013. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones, SEGO 2013.
- [582] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641–55. doi:10.1097/IGC.0000000000001216.
- [583] NCCN. Cervical Cancer 2018.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf) (accessed September 8, 2018).
- [584] Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: A Modern Approach to Surgical Staging. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014;12:288–97. doi:10.6004/jnccn.2014.0026.
- [585] How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436–42. doi:10.1016/j.ygyno.2015.04.004.
- [586] Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016. doi:10.1245/s10434-016-5236-x.
- [587] Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138:478–85. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.039.
- [588] Khoury-Collado F, St. Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* 2016;21:461–6. doi:10.1634/theoncologist.2015-0473.

- [589] Martinelli F, Ditto A, Bogani G, Signorelli M, Chiappa V, Lorusso D, et al. Laparoscopic Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer After Hysteroscopic Injection of Indocyanine Green. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:89–93. doi:10.1016/j.jmig.2016.09.020.
- [590] Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martínez-Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:88–94. doi:10.1016/j.ygyno.2012.10.008.
- [591] Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim M-C, Seo S-S, Park S-Y. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522–7. doi:10.1016/j.ygyno.2011.08.034.
- [592] Ansari M, Rad MAG, Hassanzadeh M, Gholami H, Yousefi Z, Dabbagh VR, et al. Sentinel node biopsy in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:387–401.
- [593] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459–476.e10. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1033.
- [594] Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8. doi:10.18632/oncotarget.16662.
- [595] How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol* 2018;70:194–214. doi:10.23736/S0026-4784.17.04179-X.
- [596] Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:505–10. doi:10.1007/s00404-018-4845-y.
- [597] Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: How many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009;115:453–5. doi:10.1016/j.ygyno.2009.08.026.
- [598] Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:327–34. doi:10.1111/jog.12227.
- [599] Fanfani F, Monterossi G, Ghizzoni V, Rossi ED, Dinoi G, Inzani F, et al. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA): A fast molecular test based on CK19 mRNA

- concentration for assessment of lymph-nodes metastases in early stage endometrial cancer. *PLoS One* 2018;13:e0195877. doi:10.1371/journal.pone.0195877.
- [600] López-Ruiz ME, Diestro MD, Yébenes L, Berjón A, Díaz de la Noval B, Mendiola M, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143:54–9. doi:10.1016/j.ygyno.2016.07.106.
- [601] Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131:714–9. doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.027.
- [602] Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76. doi:10.1016/S1470-2045(11)70070-5.
- [603] St. Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653–9. doi:10.1245/s10434-015-5040-z.
- [604] Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:1–10. doi:10.3802/jgo.2016.27.e1.
- [605] Darai E, Dubernard G, Bats A-S, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54–9. doi:10.1016/j.ygyno.2014.09.011.
- [606] Brugger S, Hamann M, Mosner M, Beer M, Braun M, Pölcher M. Endometrial cancer—how many patients could benefit from sentinel lymph node dissection? *World J Surg Oncol* 2018;16:95. doi:10.1186/s12957-018-1392-8.
- [607] Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:170–99. doi:10.6004/jnccn.2018.0006.
- [608] Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian sentinel node: Is it feasible? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:568–72. doi:10.1097/IGC.0b013e318211ef75.
- [609] Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Pooters IN a, et al. The

- Detection of Sentinel Nodes in Ovarian Cancer: A Feasibility Study. *J Nucl Med* 2014;55:1799–804. doi:10.2967/jnumed.114.144329.
- [610] Kleppe M, Kraima AC, Kruitwagen RFP, Van Gorp T, Smit NN, van Munsteren JC, et al. Understanding Lymphatic Drainage Pathways of the Ovaries to Predict Sites for Sentinel Nodes in Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1405–14. doi:10.1097/IGC.0000000000000514.
- [611] Hassanzadeh M, Hosseini Farahabadi E, Yousefi Z, Kadkhodayan S, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: a study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res* 2016;9:55. doi:10.1186/s13048-016-0265-4.
- [612] Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel Node and Ovarian Tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:684–9. doi:10.1097/IGC.0000000000000948.
- [613] Kimmig R, Buderath P, Rusch P, Mach P, Aktas B. Early ovarian cancer surgery with indocyanine-green-guided targeted compartmental lymphadenectomy (TCL, pelvic part). *J Gynecol Oncol* 2017;28. doi:10.3802/jgo.2017.28.e68.
- [614] Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385–92. doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.018.
- [615] Franké O, Narducci F, Chereau-Ewald E, Orsoni M, Jauffret C, Leblanc E, et al. Role of a Double Docking to Improve Lymph Node Dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:331–6. doi:10.1097/IGC.0000000000000338.
- [616] Pocock SJ, Simon R. Sequential Treatment Assignment with Balancing for Prognostic Factors in the Controlled Clinical Trial. *Biometrics* 1975;31:103. doi:10.2307/2529712.
- [617] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245–51.
- [618] Robbins JR, Gayar OH, Zaki M, Mahan M, Buekers T, Elshaikh MA. Impact of age-adjusted Charlson comorbidity score on outcomes for patients with early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:593–7.
- [619] Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
- [620] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A

- new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [621] Marcadenti A, de Abreu-Silva EO. Different adipose tissue depots: Metabolic implications and effects of surgical removal. *Endocrinol y Nutr* 2015;62:458–64. doi:10.1016/j.endonu.2015.05.010.
- [622] Foster MT, Pagliassotti MJ. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion. *Adipocyte* 2012;1:192–9. doi:10.4161/adip.21756.
- [623] Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Morchón S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:26–35.
- [624] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 2010;7:1–7. doi:10.1371/journal.pmed.1000251.
- [625] Chiva LM, Mínguez J, Querleu D, Cibula D, du Bois A. European Surgical Education and Training in Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:819–25. doi:10.1097/IGC.0000000000000942.
- [626] Raventós Tato RM. Análisis de la afectación ganglionar, recurrencia y supervivencia en el cáncer de endometrio endometriode. Universitat Autònoma de Barcelona, 2016.
- [627] Havrilesky LJ, Chino JP, Myers ER. How much is another randomized trial of lymph node dissection in endometrial cancer worth? A value of information analysis. *Gynecol Oncol* 2013;131:140–6. doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.025.
- [628] Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:973–83.
- [629] Ramirez PT, Milam MR. Laparoscopic extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:9–12.
- [630] Prodromidou A, Machairas N, Spartalis E, Kostakis ID, Iavazzo C, Moris D, et al. Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Lymphadenectomy for Gynecological Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res* 2018;38:4677–81.
- [631] Correa-Paris A, Díaz-Feijoo B, Franco-Camps S, Gil-Moreno A. Duplicated Renal Excretion System in an Extraperitoneal Laparoscopy for Para-Aortic

- Lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:972–3.  
doi:10.1016/j.jmig.2014.01.021.
- [632] Pomel C, Naik R, Martinez A, Ferron G, Nassif J, Dauplat J, et al. Systematic (complete) para-aortic lymphadenectomy: description of a novel surgical classification with technical and anatomical considerations. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2012;119:249–53. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03171.x.
- [633] Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:657–64. doi:10.1097/IGC.0000000000000392.
- [634] Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:199–203. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.12.021.
- [635] Leblanc E, Narducci F, Gouy S, Morice P, Ferron G, Querleu D. Linfadenectomías laparoscópicas en los cánceres ginecológicos. *EMC - Ginecol* 2014;50:1–16. doi:10.1016/S1283-081X(14)67333-1.
- [636] Akladios C, Ronzino V, Schrot-Sanyan S, Afors K, Fernandes R, Baldauf JJ, et al. Comparison between trans-peritoneal and extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;0:268–74.
- [637] Naoura I, Laas E, Beytout C, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. [A propensity score evaluation of single-port or multiport extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy and the transperitoneal approach for gynecological cancers]. *Bull Cancer* 2016;103:320–9.
- [638] ESGO - European Society of Gynaecological Oncology. Quality Indicators document for Ovarian Cancer Surgery stages III-IV 2016.  
<http://ebooks.esgo.org/Ovarian-QI-Report/index.html> (accessed October 1, 2018).
- [639] Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:274–9. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.04.031.
- [640] Chiang A-J, Yu K-J, Chao K-C, Teng NNH. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*

- 2011;121:122–5. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.026.
- [641] Gil-Moreno A. Estudio de cohortes comparando los resultados obtenidos tras la estadificación y el tratamiento quirúrgico por laparotomía frente al realizado por laparoscopia en el cáncer primario de endometrio estadio I clínico. Universitat Autònoma de Barcelona, 2004.
- [642] Vergote I, Amant F, Berteloot P, VanGamberen M. Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:22–6. doi:10.1046/j.1525-1438.2002.01070.x.
- [643] Narducci F, Lambaudie E, Mautone D, Hudry D, Bresson L, LeBlanc E. Extraperitoneal Para-aortic Lymphadenectomy by Robot-Assisted Laparoscopy in Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1494–502.
- [644] Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1287–92. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.043.
- [645] Gil-Moreno A, Franco-Camps S, Díaz-Feijoo B, Pérez-Benavente A, Martínez-Palones JM, Del Campo JM, et al. Usefulness of extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for lymph node recurrence in gynecologic malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:723–30.
- [646] Cordoba O, Gil-Moreno A, de la Torre J, Martinez-Palones JM, Diaz B, Xercavins J. Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy for lymph node recurrence of fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:991–3. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00595.x.
- [647] Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Sabatucci I, et al. Extraperitoneal Robotic-Assisted Para-Aortic Lymphadenectomy in Gynecologic Cancer Staging: Current Evidence. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:489–96.
- [648] World Health Organization. Waist Circumference and Waist-hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization; 2011.
- [649] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol* 2018;148:491–8. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.017.



## 9. ANEXOS

### Anexo 1: consentimiento informado



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (versión 1)

Proyecto de investigación titulado:

### **ENSAYO CLÍNICO COMPARANDO LA VIA DE ABORDAJE DE LA LINFADENECTOMÍA AÓRTICA LAPAROSCÓPICA: VIA TRANSPERITONEAL VS RETROPERITONEAL EN CÁNCER DE ENDOMETRIO Y OVARIO.**

Investigador principal Dr/as, *Berta Díaz Feijoo, José Luis Sánchez.*  
Servicio *Ginecología Oncológica.*

#### **Introducción:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **Objetivos:**

El objetivo de este documento es ofrecerle información para que pueda decidir si desea participar en este estudio.

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos quirúrgicos que puedan ayudar al tratamiento del cáncer de endometrio y ovario cuando se precisa la extirpación de ganglios paraaórticos. En la fase que usted se encuentra de esta enfermedad es preciso el estudio de ganglios paraaórticos para determinar si la enfermedad afecta a dichos ganglios con el objetivo de instaurar el mejor tratamiento complementario para usted.

El conocimiento del estado de estos ganglios puede realizarse de dos maneras:

1. exéresis transabdominal (a través del abdomen apartando los intestinos) o
2. exéresis retroperitoneal (externa al peritoneo sin visualizar los intestinos)

En ambos casos se trata de una intervención quirúrgica vía laparoscópica o robótica donde se extraen los ganglios aórticos para analizarlos, lo que permite una correcta estadificación y un tratamiento individualizado a cada paciente.

En ambos casos se proseguirá vía laparoscópica para la realización del resto de procedimientos quirúrgicos que requiera su enfermedad oncológica de base.

Es importante remarcar que a todas las pacientes se les realizará una linfadenectomía paraaórtica transabdominal o retroperitoneal asignadas de forma randomizada (al azar), por lo tanto todas recibirán el mismo tratamiento y lo único que cambiará es la vía de abordaje quirúrgico laparoscópico.

También es importante remarcar que ambos procedimientos se realizan de forma habitual en nuestro centro y ellos no supone mayor riesgo del habitual para la paciente.

#### **Beneficios:**

Este estudio nos determinará que vía quirúrgica permite una mayor exéresis de ganglios a estudiar para individualizar el tratamiento quimio o radioterápico posterior; Por otro lado, también nos permitirá evaluar cuál es el menor tiempo quirúrgico, la menor tasa complicaciones y el menor tiempo de ingreso. En los dos grupos siempre debe obtenerse la misma supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

Probablemente este estudio no le suponga ningún beneficio para usted, pero puede ayudarnos a decidir la vía de abordaje quirúrgico idónea para otras pacientes que sufran la misma enfermedad que usted.

#### **Procedimientos del estudio:**

En este estudio se pretenden comparar dos procedimientos. La asignación a uno de ellos vendrá determinada por el azar. Su médico no intervendrá en este proceso. A todas las pacientes se les realizará la exéresis de ganglios para aórticos ya sea vía transabdominal o retroperitoneal, por lo tanto, el estadiaje será el mismo.

#### **Molestias y posibles riesgos:**

La realización de un procedimiento u otro no altera el curso de su enfermedad ni tampoco le supone más riesgos añadidos.

#### **Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del estudio, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dra. Berta Díaz Feijoo o Dr. José Luis Sánchez del Servicio de Ginecología oncológica (Tel. 934893180).

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

## **Formulario de Consentimiento Informado**

### **TÍTULO DEL ESTUDIO:**

**ESTUDIO RANDOMIZADO DE LINFADENECTOMÍA AÓRTICA  
RETROPERITONEAL VERSUS LINFADENECTOMIA PARAAÓRTICA  
TRANSABDOMINAL VIA LAPAROSCÓPICA O LAPAROSCÓPICA-ROBÓTICA**

Investigador principal Dr/as, *Berta Díaz Feijoo, José Luis Sánchez.*  
Servicio *Ginecología Oncológica.*

Yo (nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI

NO

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**

**Anexo 2: Clasificación FIGO para la estadificación del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (2009)**

Estadio	Características
<b>Estadio I</b>	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta), ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas), ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
<b>Estadio II</b>	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIC	Extensión pélvica y/o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales
<b>Estadio III</b>	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios, con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico)
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2 cm
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm y/o metástasis en los ganglios regionales
	* Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como estadio III
<b>Estadio IV</b>	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales)
	* Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV * Si hay derrame pleural, se considera estadio IV si hay citología positiva para células malignas.





## 10. CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

La presente tesis doctoral ha sido realizada en el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Vall d'Hebron, bajo la dirección del Dr. Antonio Gil Moreno y Dra. Berta Díaz Feijoo, y es presentada por el licenciado Alejandro Correa Paris para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona en el programa de doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología (Área de Obstetricia y Ginecología), del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva.

Director y tutor:

Dr. Antonio Gil Moreno

Directora:

Dra. Berta Díaz Feijoo

Doctorando:

Alejandro Correa Paris

