

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO EN EL SERVICIO DE  
RADIO ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN

RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA

DR. JOSÉ MANUEL GARCÍA RAMÍREZ

ASESOR DE TESIS: DR. POMPONIO JOSÉ LUJAN CASTILLA

DRA. YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO EN EL SERVICIO DE  
RADIO ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ASESOR DE TESIS:

DR. POMPONIO JOSÉ LUJAN CASTILLA

Titular del Curso Universitario de la Especialidad de Radio-Oncología

Jefe del Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México

DRA. YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ

Medico de base de Radio Oncología del Hospital General de México

Profesora adjunta del Curso Universitario de la Especialidad de Radio-Oncología

PRESENTA:

DR. JOSÉ MANUEL GARCÍA RAMÍREZ

Residente de tercer año de Radio-Oncología del Hospital General de México O.D.

## AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, por brindarme el don de vivir, conocer, elegir y aprender.

A **MIS PADRES Y A MIS HERMANOS**, por su gran apoyo incondicional, por brindarme la fortaleza cotidiana para cumplir mis sueños...les agradezco infinitamente.

A mi esposa **CYNTHIA** y a mi hijo **MARCO**, por el placer y maravilla de tenerlos en mi vida, porque me dan las fuerzas para luchar y ser mejor cada día.

A **MI PROFESOR TITULAR**, por la oportunidad para hacer la residencia, su tolerancia, paciencia y dedicación en la enseñanza de los médicos residentes.

A usted **Dra. Yicel, Dra. Michelle** por su hábito inquisitivo en el proyecto académico, por estar siempre atentas, alertas y al tanto de nuestras necesidades, no se rindan.

A mis **MEDICOS** por compartir sus conocimientos y su experiencia (**Dr. Rojas, Dr. Calva, Dr. Pérez, Dr. Enríquez**).

A mi **COMPAÑERA** de residencia, porque a pesar de las adversidades finalmente llegamos al final

Al equipo de **FÍSICA**, por compartir su experiencia y con la mejor disposición con los médicos residentes

## INDICE

-Agradecimiento	3
-Índice	4
-Introducción y marco teórico	5-24
-Objetivos	25
-Justificación	25
-Diseño del estudio	25
-Material y métodos	26-27
-Resultados	28-44
-Discusión	45-47
-Conclusiones	48
-Bibliografía	49-53

## INTRODUCCION

## MARCO TEORICO

### GENERALIDADES

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más común en Estados Unidos y países europeos, es la 4ª causa más común de cáncer en la mujer (después de cáncer de mama, pulmón, colon y recto), y la 8ª causa de muerte por cáncer. Representa el 6% de las neoplasias ginecológicas, de acuerdo al SEER (*surveillance, Epidemiology and End Program*) del 2008 se diagnosticaron 40 100 mujeres y de éstas, 7 470 fallecieron por esta patología.<sup>1 2 5</sup>

Predomina en la mujer postmenopáusica, la edad promedio es a los 61 años (55 a 85 años), aunque un 25% ocurre en la pre menopausia y un 5% se diagnóstica antes de los 45 años de edad.<sup>1234</sup>

### FACTORES DE RIESGO

**Se relacionan con estimulación estrogénica crónica**, los estrógenos con riesgo relativo (RR) de 2-12, obesidad RR 10, menarca temprana y menopausia tardía RR 1.6-4, nuliparidad RR 2-3, anovulación y tumores productores de estrógeno; **características demográficas**, edad mayor a 50 años RR 4-8, raza blanca RR 2, estado socioeconómico RR 1.3, historia familiar de cáncer endometrial RR 2; **está asociado a otras enfermedades**, como diabetes mellitus RR 3, radioterapia pélvica previa RR 8. **Lesiones precursoras**: se considera la hiperplasia endometrial (HE) que de acuerdo con *De Kurman RJ, et al*, HE simple sin atipia 1%, con atipia 8%, HE compleja sin atipia 3%, con atipia 29%, otros autores consideran progresión de la HE simple menor al 2%, mientras que para la HE simple y compleja con atipia un riesgo de progresión de 30%.  
6789 10

Las mujeres con mutaciones en los genes MLH 1, o MSH 2 (responsables del cáncer colo rectal no polipósico hereditario) tienen un riesgo de cáncer endometrial mayor antes de los 50 años. Las pacientes con Sx de Lynch tipo II tienen un riesgo de 20% antes de los 50 años y de 40 a 60% a los 70 años.<sup>11 12 13</sup>

El uso de tamoxifeno a 20mg por día confía una tasa de riesgo anual de 0.2 a 0.7/1000 mujeres. El uso de anticonceptivos orales combinados tiene un efecto protector cuando se utilizan por un tiempo mínimo de 12 meses y con persistencia a 10 años después de la suspensión, el tabaquismo disminuye el RR a 30% con el uso de una cajetilla por día y de 60% con más de una cajetilla por día, sin embargo su efecto protector se ve minimizado por el riesgo de otras comorbilidades, otros factores de menor peso son DM 2, raza negra y enfermedad litíásica de la vesícula biliar.<sup>14 15</sup>

### HISTOPATOLOGIA

De acuerdo a Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2003, se clasifican como tumores epiteliales (89 - 90%), mesenquimales (5%), tumores mixtos (3%), tumores secundarios (2%), nuestra revisión se centrará en el primer grupo, ya que la estirpe más común es el carcinoma endometroide (65-80%) con sub variantes villosa glandular, secretorio, ciliado y con diferenciación escamosa, existen otras estirpes referidas como carcinoma endometrial no endometroide que incluye el seroso papilar (5-10%), células claras (1-5%), mucinoso (1-3%).  
16 17

## CARACTERISTICAS BIOLOGICAS

Se describe en la literatura dos tipos de carcinoma endometrial. **El tipo I** son relacionados con exposición crónica a estrógenos habitualmente precedidos por hiperplasia y de bajo grado, tienen buen pronóstico. Los **de tipo II** no se relacionan con estrógenos, se desarrollan sobre un endometrio atrófico, habitualmente precedidos por carcinoma intraepitelial endometrial, con predominio de la estirpe seroso papilar y de células claras. A continuación en la **tabla 1** se mencionan sus características principales: <sup>2 3 18 19</sup>

**TABLA 1**

CARACTERISTICAS	TIPO I (ENDOMETROIDE)	TIPO II (NO ENDOMETROIDE)
Relación a estrógenos	SI	NO
Lesión precursora	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial
Edad	Menor	Mayor
Tipo histológico	Endometroide	No endometroide
Grado	1 ó 2	3
Estadio	Temprano (I-II)	Avanzado
Pronóstico	Bueno	Pobre
Ploidia	Diploidia	Aneuploidia
Mutación p53	10-20% (tardío)	60-90% (temprano)
Inactivación PTEN	35-50%	5-10%
Sobreexpresión HER 2	10-15%	20-25% (Seroso 60%)
Sobreexpresión EGFR	10-30%	60-80%
Mutación KRAS	15-30%	0-5%
Inestabilidad microsatélite	20-30%	0-5%

## PATRONES DE DISEMINACION

Esta patología permanece confinada al útero por tiempo prolongado, se disemina por extensión local, peritoneal, linfática y hematogena. Respecto a la extensión local, inicialmente ocurre por extensión endometrial superficial, posteriormente el crecimiento es de forma longitudinal hacia el segmento uterino inferior y el cérvix (con afección de glándulas endocervicales y estroma). El segundo tipo de crecimiento es radial con afección a miometrio, subserosa y capa serosa lo cual genera extensión linfo vascular frecuente y diseminación linfática temprana. Puede ocurrir diseminación peritoneal cuando hay migración de células tumorales a través de las trompas de Falopio o bien cuando el tumor ha penetrado la serosa y el tejido adyacente; los subtipos carcinoma seroso papilar y células claras, tienen un patrón de exfoliación a la cavidad abdominal de forma más frecuente y por ende peor pronóstico. Acerca de la diseminación linfática, recordemos que el fondo uterino drena a ganglios paraórticos, la porción media a ganglios pélvicos y el ligamento redondo a los ganglios inguinales superficiales, sin embargo, los ganglios considerados regionales son los pélvicos (hipogástricos, iliaca externa e iliaca común, parametrales y sacros) y los para-órticos.

Su afección es mayor a medida que aumenta la extensión y a continuación se mencionan los factores relacionados: <sup>1 2 4 20 21</sup>

### GRADO HISTOLOGICO Y AFECCION GANGLIONAR

Grado	Ganglios pélvicos (%)	Ganglios aórticos (%)
1	3	2
2	9	5
3	18	11

### ESTADIO Y AFECCION GANGLIONAR

Estadio	Ganglios pélvicos (%)	Ganglios aórticos (%)
IAG1	2	0
IAG2	8	4
IBG3	11	7
IBG1	4	4
IBG2	10	7
IBG3	26	16

### PROFUNDIDAD DE INVASION A MIOMETRIO Y AFECCION GANGLIONAR

Invasión	Ganglios pélvicos (%)	Ganglios aórticos (%)
Nula	1	1
Músculo superficial	5	3
Músculo intermedio	6	1
Músculo profundo	25	17

La diseminación hematológica es rara y se presenta en estadios avanzados, los sitios más frecuentes de afección son: pulmón, hígado, hueso y cerebro.<sup>124</sup>

### MANIFESTACIONES CLINICAS

El signo más común es el sangrado uterino anormal, en la mujer mayor de 70 años la probabilidad es 50%, en los casos asociados a nuliparidad y diabetes hasta 87%, se puede presentar dolor pélvico en caso de piometra y en estadios avanzados síntomas gastrointestinales, dolor lumbar o linfedema.<sup>234</sup>

### EVALUACION

El estándar de oro en el diagnóstico es el análisis histopatológico mediante biopsia endometrial con curetas de Kevorkian, Duncan, instrumento Pipelle ó aspirador de Vabra con precisión mayor al 90%, se puede optar por dilatación y curetaje ó histeroscopia, el muestreo debe ser completo, multicéntrico abarcando fondo uterino, pared anterior, posterior, laterales y segmento inferior.<sup>34</sup>

Otros métodos auxiliares son los marcadores séricos: Ca 125, es una glucoproteína muy inespecífica ya que se produce en el epitelio celómico, suele elevarse en estadios muy avanzados o con metástasis distal y puede ser de utilidad cuando su nivel preoperatorio es mayor de 40 U/ml y puede constituir una indicación para linfadenectomía, actualmente se utiliza más como marcador de seguimiento para recurrencia de la enfermedad. De acuerdo a un estudio de *Yurkovetsky Z, et al*, en un estudio de 64 bio marcadores séricos en pacientes con cáncer de endometrio estadios de I-III con análisis basado en inmuno ensayo la prolactina fue el marcador con mejor discriminación para cáncer endometrial con una (S) 98.3% y (E) 98%. Además el panel de 5 bio marcadores (prolactina, hormona de crecimiento, eotaxina, e-selectina y TSH) logro diferenciar cáncer endometrial de cáncer ovárico y cáncer de mama. De acuerdo con *Farías Eisner G, et al*, en una revisión de 433 pacientes (de las cuales 90 tenían endometrio normal, 210 con cáncer de endometrio en etapas tempranas, 133 con cáncer endometrial en etapas tardías, se utilizo un panel de 3 bio marcadores séricos a base de apo lipoproteína 1, pre albumina y transferrina) logro distinguir entre endometrio normal de carcinoma en etapa inicial con (S) 71% Y (E) 88%, endometrio normal de cáncer de endometrio en etapas tardías (S) 82% y (E) 86%. Sin embargo el costo beneficio no es aplicable en nuestra población. <sup>1 2 22 23</sup>

El ultrasonido transvaginal como estudio de imagen es el método inicial para valorar el grosor del endometrio cuyo valor confiere importancia a partir de un valor de cohorte de 4-5mm en la mujer post menopáusica y a partir de 15mm en la mujer pre menopáusica; su precisión en la valoración de profundidad de invasión endometrial es de 73 a 93%.

La tomografía axial computada (TAC) tiene utilidad limitada en la evaluación miometrial y extensión a cérvix, con precisión de 84 a 88%; la técnica helicoidal de alta resolución en la evaluación de la profundidad de invasión miometrial tiene (S) 83% y (E) 42%, respecto a la invasión de cérvix (S) 25% y (E) 75%, su mayor uso es en la evaluación a órganos adyacentes (vejiga, recto), afección peritoneal (engrosamiento, masa en tejido blando, ascitis), metástasis distal y en casos de sospecha de recurrencia. La resonancia magnética nuclear (IRM) actualmente es el método con mayor precisión pre quirúrgica, ya que en la evaluación de invasión miometrial tiene (S) 87%, (E) 91%, en invasión a cérvix (S) 80%, (E) 96%, en la valoración de gánglios linfáticos (S) 50% y (E) 95%. Actualmente existen guías internacionales de sus indicaciones:

- Casos con grado histológico I, sin hallazgos clínicos ni por exploración física de afección, no requiere estudios de imagen
- Tumor papilar, de células claras ó de alto grado, realizar TAC ó IRM
- Casos con posible afección a cuello uterino en la exploración física ó resultados no concluyentes del curetaje endocervical: realizar IRM

Finalmente, el estudio de TAC por emisión de positrones con fluoro desoxiglucosa se limita a evaluar los casos recurrentes y asintomáticos, con una precisión diagnóstica de 90%, (S) 83% y (E) 42%, VPP 89%, VPPN 91%. Cuando se combina con TAC y IRM la (S) 100%, (E) 88.2%. <sup>24 25</sup>

## ESTADIFICACION

Las clasificaciones han cambiado a través del tiempo, en los pacientes no candidatos a cirugía se utilizaba la clasificación clínica de la FIGO de 1971 (*Federation of Gynecology and Obstetrics*), actualmente vigente para los casos considerados no operables.

### ESTADIFICACIÓN FIGO (1971)

ESTADIO	DESCRIPCION
0	Hiperplasia atípica ó carcinoma in situ
IA	Longitud tumoral en cavidad uterina menor de 8cm
IB	Longitud tumoral en cavidad uterina mayor a 8 cm
II	Extensión a cérvix (no a través del útero)
III	Extensión fuera de útero y/o cérvix pero no fuera de pélvis
IV A	Extensión fuera de pelvis y afección de vejiga y/o recto
IV B	Metástasis distal (incluye gánglios linfáticos abdominales y/o inguinales)

En 1988 la FIGO denomina que la estadificación debe ser quirúrgica, ya que aproximadamente 10 a 23% de los casos de cáncer endometrial confinados, reportaban en los hallazgos post operatorios afección de serosa, anexos, líquido peritoneal, afección de vagina ó gánglios pélvicos ó paraórticos.<sup>26 27</sup>

El procedimiento de etapificación quirúrgica (*rutina de endometrio*) incluye laparotomía exploradora, citología de lavado de líquido peritoneal, hysterectomía total abdominal, salpingooforectomía total bilateral y disección ganglionar. Las indicaciones de disección ganglionar son: invasión a miometrio mayor a 50%, crecimiento ganglionar, extensión a cérvix, diseminación extrauterina, histología desfavorable (carcinoma seroso papilar, de células claras, escamoso, indiferenciado), grado III, Ca 125 elevado.

En los casos en los que por biopsia se documenta histología seroso papilar, carcinoma de células claras o carcinosarcoma la etapificación quirúrgica es similar a la de cáncer ovárico e incluye; hysterectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, disección ganglionar pélvica y paraaórtica, citología de líquido peritoneal, omentectomía, biopsias de superficie peritoneal (corredera parieto cólica derecha e izquierda, cúpula diafragmática derecha e izquierda). La valoración patológica debe incluir: profundidad de invasión miometrial, tamaño y localización de tumor (fondo, segmento inferior), subtipo histológico y sub grado, con invasión a espacio linfo vascular (ILV).<sup>28</sup>

A continuación se menciona la clasificación de FIGO de 1988

#### ESTADIFICACIÓN FIGO (1988)

ESRADIO Y GRADO	DESCRIPCION
IA (G1,G2,G3)	Tumor limitado al endometrio
IB (G1,G2,G3)	Invasión al miometrio menor al 50%
IC (G1,G2,G3)	Invasión al miometrio mayor al 50%
IIA (G1,G2,G3)	Afección a glándulas endocervicales
IIB (G1,G2,G3)	Invasión al estroma cervical
IIIA (G1,G2,G3)	Invasión de serosa ó anexos y/o citología peritoneal positiva
IIIB (G1,G2,G3)	Invasión a vagina
IIIC (G1,2,3)	Metástasis a gánglios pélvicos y/o paraórticos
IV A (G1,G2,G3)	Invasión a vejiga y/o mucosa de recto
IV B (G1,G2,G3)	Metástasis distal (incluye ganglios inguinales)

#### SISTEMA DE GRADO HISTOLÓGICO DE LA FIGO

GRADO	DESCRIPCION
BIEN DIFERENCIADO (G1)	Menos de 5% de crecimiento sólido no escamoso ó no glomerular
MODERADAMENTE DIFERENCIADO (G2)	Del 6 al 50% de crecimiento sólido no escamoso ó no glomerular
POBREMENTE DIFERENCIADO (G3)	Mas del 50% de crecimiento sólido no escamoso ó no glomerular

Es importante mencionar que en el momento actual se modificó la clasificación, sin embargo en la presente revisión se hace énfasis en la clasificación de la FIGO de 1988<sup>28</sup>

La distribución por estadios es la siguiente:

Estadio I: 73%, estadio II: 12%, estadio III: 12%, estadio IV: 3%

En la revisión de *Denschlag D et al* para los casos local avanzados, concluye etapa IIIA 63%, etapa IIIB 4% y etapa IIIC 33%

La supervivencia a 5 años reportada en la literatura se menciona en la tabla 2 <sup>3,5</sup>

**TABLA 2**

ESTADIO	SUPERVIVENCIA
IA	91%
IB	88%
IC	81%
IIA	77%
IIB	67%
IIIA	60%
IIIB	41%
IIIC	32%
IVA	20%
IVB	5%

#### FACTORES PRONOSTICOS

Los factores clínicos, histopatológicos y de tratamiento de mayor importancia en la toma de decisiones de tratamiento con radioterapia son los siguientes:

Tipo histológico, invasión a miometrio, diferenciación histológica, estadio de la enfermedad, localización y extensión tumoral, citología peritoneal positiva, afección ganglionar, metástasis en anexos, afección a espacio linfo vascular, tamaño tumoral, edad; otros de menor impacto son tumor residual post quirúrgico, numero de implantes peritoneales, estado de receptores hormonales <sup>1 2 3 4 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42</sup>

Se hace una descripción breve de cada factor pronóstico.

**Tipo histopatológico:** el adenocarcinoma seroso papilar es de peor pronóstico por afección ILV frecuente, cursa con enfermedad extrauterina en un 73 a 85% de los casos, la afección ganglionar en etapa IA de 36%, IB 40%, IC 50%; **grado histológico e invasión a miometrio:** a menor diferenciación existe mayor afección miometrial.

#### RELACION DE INVASION DE MIOMETRIO Y GRADO

INVASION MIOMETRIAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
NULA	24%	11%	11%
SUPERFICIAL	53%	45%	35%
MEDIA	12%	24%	16%
PROFUNDA	10%	20%	42%

Acerca del grado en la revisión por patólogos existe hasta 25% en la diferenciación entre GI y GII, respecto a la sobrevida a 5 años, GI 92%, GII 87%, GIII 74%. De forma convencional la correlación de estos dos factores define los siguientes grupos de riesgo; riesgo bajo: tumores IA (GI,GII,GIII), IB (GI,GII); riesgo intermedio IB (GIII), IC (GI,GII); riesgo alto IC (GIII) ó casos de afección cervical ó histología desfavorable; **estadio de enfermedad**: supervivencia es menor a mayor estadio; **localización y extensión**: los tumores localizados en fondo uterino tienen afección a gánglios pélvicos y paraórticos de 8 y 4% respectivamente, los tumores localizados en el segmento inferior tienen una incidencia de afección ganglionar de hasta 16%; los casos con extensión a estroma de cuello uterino tienen una sobrevida a 3 años de 47% comparada con 74% de los casos confinados a glándulas endocervicales; **citología peritoneal**: en la serie de *Cressman et al*, estudio de 167 pacientes, 26 casos con citología peritoneal (CP) positiva (15.5%), concluye que en estos casos las recurrencias loco regionales aumentan hasta 38% y existen hasta 50% de riesgo de lesiones extrauterinas, si la CP es positiva habitualmente se identifican otros factores pronósticos adversos; *Mariani et al* analiza los factores adversos en 51 casos en etapa IIIA tratados de forma definitiva, los cuales divide en IIIA1 (citología peritoneal positiva) y IIIA2 (afección de serosa y/o anexos).

En 37 casos IIIA1, el grado 3, histología no endometroide e ILV fueron factores de peor pronóstico ( $p < 0.05$ ) ya que de 22 casos IIIA1 con estirpe endometroide sin ILV, ninguno tuvo recurrencia; en contraste con 17 casos con estirpe no endometroide o ILV, de los cuales 9 (60%) tuvo recurrencia y 7 (47%) murieron de la enfermedad. Entre 14 casos con IIIA2, aquellos con afección a serosa uterina tuvieron una SLE a 5 años de 83% y riesgo de falla extraabdominal de 83%, comparado con 100% y 12.5% de los casos sin afección a la serosa, concluye que las etapas IIIA, con estirpe endometroide, sin ILV, y solo CP positiva como único hallazgo de enfermedad extrauterina tienen excelente pronóstico.

En el rubro de **afección a gánglios linfáticos**: los factores correlacionados con el involucro de los mismos ya fueron ampliamente comentados y de acuerdo con *De Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al*, los casos con gánglios negativos tienen riesgo de recurrencia de 10%, los casos con afección positiva de 56%; **metástasis a anexos**: existen en los casos de etapa I, hasta 10% de metástasis a ovario, es importante mencionar que los tumores localizados en el fondo uterino tienen 5% de riesgo de afección anexial y los casos localizados en el segmento inferior o endo cérvix un riesgo de hasta 30%; los casos con anexos positivos cursan hasta el 60% con CP positiva y recurrencias de 38%, comparado con los casos que no tienen afección anexial resultados de CP 11% y recurrencias de 14%; **afección al espacio linfo vascular**: se considera como un factor pronóstico mayor independiente ya que aumenta el riesgo de recaída (de predominio distal); en una serie de *Hanson et al*, de 111 casos en etapa I, se documenta afección linfo vascular (LV) en 14%, con índice de recurrencia de hasta 44%; en un análisis de 609 pacientes estadio I- III aquellos con invasión a espacio LV tenían un riesgo de recaída a 5 años de 39%, en contraste de 19% sin invasión LV; en una revisión de la *GOG de 621 casos*, aquellos con ILV tenían una incidencia de invasión a gánglios pélvicos de 27% comparado con 7% de los casos sin ILV, la incidencia a gánglios paraórticos fue de 19% comparado con 3% en casos negativos.

Finalmente y específicamente en etapa I, *Mariani A. et al*, realiza un estudio cuyo objetivo es identificar los factores predictivos de recurrencia vaginal en una población de 632 pacientes tratados con histerectomía y de los cuales, solo 122 casos (19%) recibieron adyuvancia con radioterapia.

El grado 3 fue factor independiente (hazard ratio 3.83, p= 0.007). Cuando solo se considero a la población que NO recibió radioterapia, el grado 3 y la invasión linfovascular fueron factores significativos (p= <0.005). Aquellos casos sin ningún factor presente el riesgo de recaída vaginal a 5 años fue 2%, comparado con 11% con solo 1 factor presente (p= <0.001).

Acerca del **Tamaño tumoral**: de acuerdo con *Schink et al*, en 91 casos en etapa I la incidencia de afección ganglionar para tumores menores de 2cm fue de 6% comparada con 21% en casos de tumor mayor de 2 cm; **receptores hormonales**: *Creasman et al*, en casos con receptores de progesterona constituyen un factor de riesgo independiente; **edad**: *Pitson et al*, realiza una revisión retrospectiva de 170 casos, identifica que los factores adversos son: edad mayor a 65 años, estadio IIB, ILV; los factores de importancia para recurrencia fueron: edad mayor a 65 años, grado histológico e invasión a espacio LV.

Realiza un modelo basado en el número de factores pronósticos adversos (tabla 3):

**Tabla 3**

No de FACTORES	SOBREVIDA A 5 AÑOS
0	0 – 85%
1	1 – 77%
2	2 – 55%
3	3 – 11%

En los casos con afección extrauterina con enfermedad peritoneal única, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) se reporta de 42%, los casos con enfermedad peritoneal múltiple SLE de 10%; respecto al número de implantes tumorales: con un sitio la SLE es de 68%, con dos sitios SLE 56%, tres sitios SLE 0%. Finalmente *Mariani A. et al*, hace un análisis de los factores de riesgo para recurrencia hematológica, linfática y peritoneal en los casos considerados de “alto riesgo” y que podrían beneficiarse con terapia blanco:

RUTA DE RECURRENCIA	FACTOR DE RIESGO
<b>HEMATOGENA</b> Todos los estadios de la enfermedad Etapa I IVL NEGATIVO	Invasión al miometrio mayor 50% Invasión al miometrio mayor a 66%
<b>LINFATICA</b> Ganglios linfáticos pélvicos/paraórticos	Metástasis ganglionar Invasión a estroma cervical
<b>DISEMINACION PERITONEAL</b>	Etapa IV Etapa I-III,afección a estroma cervical Citología peritoneal positiva, metástasis ganglionar o histología desfavorable

CATEGORIA DE RIESGO	RECURRENCIA A 5 AÑOS (%)
<i>HEMATOGENA</i>	
Todos los estadio	
IM <50%	4%
IM >50%	28%
Estadio I:	
IM <66%	2%
IM >66%	34%
<i>LINFATICA</i>	
Sin factores de riesgo	2%
Invasión estroma cérvix y/o GL positivos	31%
<i>DISEMINACION PERITONEAL</i>	Etapa IV
Estadio IV	63%
Estadio I-III, > 2 factores de riesgo	21%
Estadio I-III < 1 factor de riesgo	1%

## TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es quirúrgico, con el procedimiento de rutina de endometrio ya comentado.

En el tratamiento con teleterapia existen diferentes técnicas, se otorgan y se combinan de acuerdo a la etapa de la enfermedad. Es importante mencionar que antes de otorgar tratamiento las pacientes requieren de una metodología como se describe a continuación.

1. Simulación. Es el paso inicial del procedimiento. Se puede hacer de forma clínica, convencional o virtual. En el primer caso se determinan por referencias anatómicas los límites de campo, con el paciente en posición de decúbito ventral o dorsal de acuerdo a decisión de médico tratante. En el caso convencional, se posiciona el paciente en decúbito dorsal, y se realiza adquisición de imágenes de forma bidimensional y se determina al momento los límites de campo, en el caso virtual, la adquisición de imágenes se realiza por tomografía axial computada y los siguientes pasos aplican para esta última situación
2. Planeación y optimización: una vez concluido la importación de imágenes se definen contornos, volumen blanco y órganos de riesgo, Se diseñan los campos de irradiación (tamaño, forma y orientación). Prescripción, cálculo y dosis.
3. Revisión del plan de tratamiento: análisis y evaluación de histogramas dosis volumen de volumen blanco y órganos de riesgo
4. Implementación y verificación: valorar la distribución dosimétrica y distribución volumétrica.

### **Técnicas de radioterapia**

#### **Radioterapia a pelvis**

Se otorga habitualmente con 4 campos (técnica de caja), Antero-posterior (AP), Postero-anterior (PA) y lateral derecho e izquierdo; en la proyección anterior el límite superior en interfase L4-5, límite inferior a 0.5cm de borde inferior de agujero obturador; en la proyección lateral, el límite anterior en borde anterior de sínfisis de pubis, el límite posterior en interfase S2-3. Con protección a crestas ilíacas, cabezas femorales y en la proyección lateral a porción inferior de abdomen y recto.

#### **Radioterapia a abdomen total**

La técnica de abdomen total se otorga con dos campos opuestos, AP y PA; el límite superior a 2cm de la inserción de músculo diafragma (T8-T9), el límite inferior a 0.5cm del borde inferior del agujero obturador, los límites laterales libres a 1cm de piel, con protección a cabeza femorales, en los casos tratados en nuestra sede no se otorga protección renal ni hepática.

#### **Radioterapia de campos extendidos a región paraaórtica**

En el caso de la técnica campo extendido a región para-aórtica (técnica de pala) se otorga con dos campos, AP y PA, siendo el campo que abarca pelvis con los límites ya descritos, la extensión a región para-aórtica con límite superior en interfase T12-L1, límite inferior entre L4-5, los límites laterales a 1cm de las apófisis transversas de cuerpos vertebrales (distancia promedio 8-10cm).

### **Técnica de Braquiterapia**

Posterior a término de tratamiento con tele-terapia, se valora de forma clínica y para-clínica a las pacientes en un período no mayor a 2 semanas, se corrige los aspectos de toxicidad durante la primera fase de tratamiento de ser necesario. Los pasos generales se mencionan brevemente a continuación.

1. Valoración clínica y para-clínica. En donde se hace énfasis en la exploración ginecológica, sobre todo en la longitud de la vagina, diámetro, elasticidad, actividad tumoral, adherencias o estenosis, así como exploración minuciosa de región vulvar y tacto rectal. Corrección de toxicidad de primera fase de tratamiento.
2. Elección de acuerdo a criterio clínico y disponibilidad de equipo la rapidez de dosis. En el caso de la baja tasa de dosis, la paciente recibe de 1 a 2 aplicaciones, una cada vez por semana, ya sea con colpostatos o cilindro vaginal cuyo diámetro se ajusta a la situación anatómica en particular, se presenta en ayuno y pasa a sala de aplicación.
3. En la sala de aplicación se coloca en posición ginecológica, se realiza asepsia y antisepsia de región vulvar, se coloca sonda Foley y sabana hendida, bajo sedación superficial se procede a la aplicación de colpostatos o cilindro vaginal con empaquetamiento con gasas en pared anterior y posterior, pasa a recuperación y posteriormente a toma de placas para definir por el equipo de física los aspectos dosimétricos indicados por el radio-oncólogo: dosis total (30Gy), profundidad de prescripción (a 0.5 de mucosa vaginal y a los dos tercios superiores en caso de riesgo intermedio, en caso de alto riesgo a toda la longitud vaginal), y se determina tiempo total de tratamiento, dosis a órganos críticos (vejiga y recto), fecha y hora de retiro de material radioactivo.

4. En el caso de la alta tasa de dosis, se otorga con Iridio 192 a través de microselectron, con cilindro vaginal cuyo diámetro se ajusta a la situación anatómica en particular, consta de 3 a 4 aplicaciones, 2 por semana, para una dosis radio-equivalente de baja tasa de dosis de 30Gy, se prescribe a profundidad de a 0.5 de mucosa vaginal y a los dos tercios superiores en caso de riesgo intermedio y en caso de alto riesgo a toda la longitud vaginal. Posteriormente se realiza la optimización donde se definen volumen blanco y volumen de órganos de riesgo. En un tercer tiempo se retira el material y el paciente es egresado (tratamiento ambulatorio).

### **Resultados de tratamiento**

En etapas I y II, en los casos de bajo riesgo, no necesitan adyuvancia con radioterapia ya que el riesgo de recurrencia es bajo y pueden permanecer en observación; Para las pacientes con riesgo intermedio de recurrencia, no existe consenso en la comunidad oncológica acerca de la adyuvancia de la radioterapia y la modalidad de la misma. Los casos de alto riesgo de recurrencia, rutinariamente se les otorga radioterapia.

### **Radioterapia adyuvante en cáncer de endometrio en etapas tempranas (estadio I-II)**

#### **Estudios aleatorizados**

##### **Radioterapia externa vs Observación**

Existen 2 estudios clásicos al respecto.

El estudio *PORTEC (Creutzberg CL, et al. 2000)* aleatoriza 714 mujeres en etapas tempranas tratadas inicialmente con HTA, SOB y biopsia de ganglios linfáticos sospechosos a RTE (46Gy) u observación (control). A 5 años las recurrencias pélvicas fueron significativamente menores en grupo de RTE vs control (4% vs 14%,  $p < 0.001$ ). Sin embargo en el reporte inicial se documenta que 69% de mujeres se encontraban en riesgo intermedio (IB G3, IC G1-2); hasta que se hace la revisión patológica, encuentran que 53% de los casos eran de riesgo intermedio, 28% en riesgo bajo, sin tener un 19% de casos una revisión patológica disponible, de tal forma que a 10 años con revisión de los datos patológicos, se reporta un diferencia similar a favor del grupo de RTE (5% vs 14%;  $p = < 0.001$ ). Respecto a las recurrencias distales no existió diferencia en ambos grupos (7% vs 4% a 5 años, y de 8% vs 4% a 10 años respectivamente)<sup>44 45</sup>

El estudio *GOG 99 (Keys HM, et al. 2004)* aleatoriza 392 pacientes estadificados quirúrgicamente a 2 grupos: el de Radioterapia externa (RTE) a dosis 50.4Gy y a un grupo solo con observación (control). La incidencia de recurrencia pélvica a 2 años fue de 3% y 12% respectivamente (RR 0.42,  $p = 0.007$ ). La sobrevida a 4 años sin diferencia estadística significativa (92% para grupo de RTE y de 86% para grupo de observación). Es importante mencionar que en esta revisión hacen una subdivisión en casos de riesgo intermedio alto y alto riesgo como se mencionara en nuestra casuística<sup>38</sup>

### Radioterapia Intracavitaria vs Observación

Existe reporte de 1 estudio de *Piver MS, et al. 1979*, disponible en abstract , el cual compara radioterapia intracavitaria (RTIC) vs observación. Las pacientes fueron aleatorizados a uno de 3 grupos: RTIC preoperatoria, cirugía sola y RTIC adyuvante y etapificadas de acuerdo a la FIGO 1971. En cuanto a cirugía y RTIC adyuvante, reporta 47% de casos con IM <50% y un 70% con patología grado 1. NO existieron diferencias significativas respecto a control pélvico, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total a 5 y 10 años <sup>46</sup>

### Radioterapia externa e intracavitaria vs radioterapia intracavitaria sola

El estudio de *Aalders J, et al. 1980 (Norwegian Radium Institute)*, donde 514 pacientes tratadas inicialmente con HTA+ SOB y RTIC, fueron aleatorizadas a RTE (40Gy) o bien, observación (control). La RTE se asocio con mejor control pélvico (1.9% para RTE + RTIC vs 6.9% para RTIC sola,  $p = <0.01$ ) sin embargo, sin diferencias en la sobrevida total a 5 años (89% vs 91%) y a 9 años (87% vs 90%)<sup>47</sup>.

A continuación se menciona los porcentajes de recurrencias y el sitio de los principales estudios mencionados:

ESTUDIO	TRATAMIENTO	RECURRENCIAS			SLE (%)	SVT (%)
		Total	Vagina/pelvis	Distal		
PORTEC (2000) <sup>44</sup>	C	65 (18%)	14%	4%	NR	73
	C + RTE	43 (13%)	5%	8%	NR	66
GOG-99 (2004) <sup>38</sup>	C	31 (15%)	9%	6%	NR	82
	C + RTE	13 (7%)	2%	5%	NR	84
Aalders et al (1980) <sup>47</sup>	C + RTIC	33 (12%)	7%	5%	NR	91
	C+RTIC+RTE	32 (12%)	2%	10%	NR	89
Piver et al (1979) <sup>46</sup>	C				88%	90
	C+ RTIC	17	9%	6%	93%	93

C: cirugía; RTE: radioterapia externa. RTIC: radioterapia intracavitaria

SLE: sobrevida libre de enfermedad

SVT: sobrevida total

Debido a que la mayoría de recurrencias ocurren en la vagina, el uso de braquiterapia vaginal sola se ha reportado en múltiples estudios. Las revisiones retrospectivas demuestran que con esta modalidad el riesgo de recurrencia vaginal a 5 años es de 0-7% y las fallas pélvicas y a distancia son similares a los casos tratados solamente con cirugía con resultados de sobrevida global a 5 años de 86 a 100%.

**RADIOTERAPIA INTRACAVITARIA VAGINAL SOLA EN PACIENTES ESTADIFICADOS QUIRURGICAMENTE DE  
FORMA INCOMPLETA**

<b>ESTUDIO</b>	<b>ESTADIO PATOLOGICO</b>	<b>RECURRENCIA (%)</b>	<b>SOBREVIDA A 5 AÑOS (%)</b>
Sorbe and Smeed (1990) n= 404 <sup>48</sup>	EI G1,2 (93%) IM < 1/3 (90%)	Total 3.7% Pelvis 1.7%	92%
Kucera (1990) n= 376 <sup>49</sup>	EI G3 IM < 1/3	Total 0.8% Vagina 0.2% Pelvis 0.6%	91%
Eltabbakh (1997) n= 332 <sup>50</sup>	EI G1-2 IM <50%	Total 2% Pelvis 0.06% Vagina 0%	SVT 100% SLE 99%
Mac Leod (1998) n=143 <sup>51</sup>	I-IIA	Vagina 1.4% Pelvis 0.7%	86-100%
Weiss (1998) n= 122 <sup>52</sup>	IB G1-2	3.8%	SLE 74.5%
Petereit (1999) n= 191 <sup>53</sup>	IA-B, G1-2	Pelvis 0.5%	P5.5%
Alektiar (2005) n= 382 <sup>53</sup>	IB G1-3 IIB G1-2	Vagina 2% Pelvis 3% Distal 3%	93%

**RADIOTERAPIA INTRACAVITARIA VAGINAL SOLA EN PACIENTES ESTADIFICADOS QUIRURGICAMENTE DE  
FORMA COMPLETA**

<b>ESTUDIO</b>	<b>ESTADIO PATOLOGICO</b>	<b>RECURRENCIA (%)</b>	<b>SOBREVIDA A 5 AÑOS (%)</b>
Berclaz (1999) n= 56 <sup>54</sup>	I-II	Pelvis ó vagina 0.2%	87%
Chadha (1999) n= 38 <sup>55</sup>	IBG3 IC, cualquier grado	Pelvis o vagina 0% Abdomen superior 8%	93.5%
Ng TY (2000) n= 177 <sup>56</sup>	IBG3 IC cualquier grado (G)	Vagina 9% Pelvis 1%	94.5%
Anderson (2000) n= 102 <sup>57</sup>	IB-C cualquier G	Pelvis 0.2% Vagina 0.15%	84.5%
Fanning (2001) n= 66 <sup>58</sup>	I G3, IC y II	Pelvis y vagina 0% Distal 3%	84.5%
Ng TY (2001) n= 15 <sup>59</sup>	II (oculto)	0%	NR
Touboul (2001) n= 196 <sup>60</sup>	IA G3 IB, IC, II	Total 34% Pelvis o vagina 2%	86%
Horowitz (2002) n= 164 <sup>61</sup>	IB-II	Vagina 1.2 Pelvis 0.6% Distal 6%	87.5%
Rittenberg (2003) n=53 <sup>62</sup>	IC	Vagina 0% Pelvis 1.9% Distal 3.8%	91.5%
Jolly (2005) n=50 <sup>63</sup>	I, II, G1-3	Total 4% Vagina 2% Pelvis 2%	97%
Solhjem (2005) n=100 <sup>64</sup>	IA-C, G1-3	Vagina o pelvis 0% Distal 3%	97.5%
Roper (2007) n= 138 <sup>65</sup>	IA G1-2; IBG1 (n=18) IBG2-3; ICG1-2; IIA-B G1-2 (n=103) ICG3; IIIA (n=17)	0% 2% 5%	SVT 10 a: 68.5% SLE 10 a: 92.4%

A continuación se comentan las recomendaciones de tratamiento en base al MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*)<sup>123</sup>

**Bajo riesgo:**

Estadio IA, G1-2 y Estadio IB G1

- Sin ILV: Histerectomía total + SOB
- Con ILV: Cirugía estándar + BQT vaginal sola

**Riesgo bajo-intermedio**

1. Estadio IA, G3

- Con linfadenectomía: BQT sola
- Sin linfadenectomía (edad mayor a 60 años más ILV) : RT externa  
Edad menor de 60 años: BQT sola vs observación

2. Estadio IB, G2 y E IIA (< 50% IM), G1-2

- Con linfadenectomía:  
Sin ILV (edad mayor a 60años): BQT sola vs observación  
Con ILV: RT externa
- Sin linfadenectomía : Con ILV: RT externa vs BQT

**Riesgo intermedio-alto**

1. Estadio IB, G3

- Con linfadenectomía :  
Sin ILV (edad mayor a 60años): BQT sola  
Con ILV: RT externa vs BQT sola
- Sin linfadenectomía  
Sin ILV (edad mayor a 60años): RT externa  
Con ILV: RT externa con ó sin BQT

2. Estadio IC G1-2 y IIA (>50% IM)

- Con linfadenectomía

Estadio IC, G1-2

Sin ILV: BQT sola

Con ILV: RT externa con/sin BQT

- Sin linfadenectomía

Estadio IC, G1-2, > 60 años: RT externa

Con ILV (G1-2, < 60 años): BQT ó RT externa

**Riesgo Alto**

1. Estadio IC, G3

RT externa con ó sin BQT

2. Estadio IIA (> 50% IM), G3, IIB

3. Histología desfavorable (Ca seroso papilar, Ca células claras)

RT externa + BQT vaginal

Los datos reportados en la literatura sugieren que la braquiterapia vaginal sola ofrece resultados en control local y morbilidad adecuados y que podría sustituir a la teleterapia, motivo por el que actualmente hay publicaciones que comparan a la braquiterapia contra teleterapia en etapas tempranas.

*The MRC ASTEC/NCIC EN. 5 Trial, 2009.* Estudio de 112 centros en 7 países, con un análisis de 905 casos de riesgo intermedio alto y alto riesgo así como etapas IIA (incluyendo estirpes de alto riesgo), los cuales después de HTA y SOB con linfadenectomía se aleatorizan 452 a RTE (dosis 45Gy) con o sin BQT (tratamiento) y a n 453 a observación (control). Se utilizó BQT en 53% de los casos. Se reporta SVT de 84% en ambos grupos; Sobrevida específica de enfermedad de 90% en grupo de RTE vs 90% en observación; Sobrevida libre de recurrencia de 84% en grupo RTE vs 85.3% en control. En el meta-análisis de estudios confirma que no existió beneficio en términos de SVT con RTE; Con braquiterapia utilizada en 53% de casos, la recurrencia local en el grupo de observación fue de 6.1%, por lo que concluyen que la RTE no es recomendable en casos en riesgo intermedio alto o alto riesgo.<sup>66</sup>

*En el estudio PORTEC 2, 2010.* Análisis de 427 casos con estadio I-IIA con características de riesgo intermedio alto, aleatorizados posterior a cirugía completa a RTE n= 214 (46Gy/23fracciones) o bien BQT n= 213 (21Gy con HDR en 3 fracciones, ó 30Gy con LDR). La recurrencia vaginal a 5 años fue de 1.6% para grupo de RTE vs 1.8% en BQT; Período libre de recurrencia locoregional de 2.1% para RTE vs 5.1% para BQT; No se documentó diferencia significativa en SVT 84.8% vs 79.6% respectivamente ni SLE 82.7% (RTE) vs 78.1% (BQT). La toxicidad fue menor en el grupo de BQT vs RTE (12.6% vs 53.8%).<sup>67</sup>

Existen estudios comparativos de radioterapia contra quimioterapia.

Maggi R, et al. En un estudio de 345 pacientes que incluye etapas IC G3, II G3 IM >50% y etapa III, compara RT pélvica sola (45-50Gy) contra QT a base de ciclofosfamida (600mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (45mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (50mg/m<sup>2</sup>) por 5 ciclos cada 29 días, sin documentar diferencia significativa en SLP ni SVT.<sup>68</sup>

También se ha optado por la concomitancia, los estudios más importantes son:

En un estudio de NSOG-EC 9501/EORTC 55991, fase III, incluye 382 casos tempranos de alto riesgo y Estadio IIIA comparando RT sola (45Gy) vs RT (45Gy) + QT con esquemas AP, TP, TAP y TEP: respecto a la SLE en grupo RT sola de 74% vs 83% en grupo combinado; en la SVT con cifras de 74% vs 82% respectivamente.<sup>69</sup>

*De Marzi P, et al (2010),* reporta la experiencia de 47 casos, en etapas iniciales 23%, en etapa IIIA 12%, etapa IIIB 2% y etapa IIIC 23% con RTE a 50.4Gy en 28Fx más 3 ciclos de Paclitaxel (60mg/m<sup>2</sup>) en infusión IV por 1 hora durante RT y al finalizar 3 ciclos más con mismo medicamento a dosis de 80mg/m<sup>2</sup>. Con SLP y SEE a 60 meses de 82 y 88% respectivamente; con toxicidad hematológica grado I y II en la mayoría de casos<sup>70</sup>

Los estudios en desarrollo y pendientes de reporte de resultados son el PORTEC 3 cuyo objetivo es comparar la RT pélvica sola contra RT pélvica más Cisplatino en cáncer de endometrio de alto riesgo.

El estudio de la GOG-604 de etapa de riesgo intermedio alto que compara RT pélvica sola contra BQT más 3 ciclos de carboplatino y Paclitaxel.

### **Radioterapia adyuvante en cáncer de endometrio en etapas avanzadas (estadio III-IV)**

En las pacientes con estadios avanzados se han tratado con diferentes abordajes que incluyen RTE a pelvis, RT de campos extendidos (pelvis y a región de ganglios paraaórticos), RT a abdomen total, y quimioterapia.

Anteriormente la técnica de abdomen total se utilizó en etapas III-IVA así como para las histología desfavorables (seroso papilar y células claras). Los estudios más actuales se comentan a continuación.

*Dusenbery K, et al (2005)* comenta la utilidad y limitaciones de la técnica de RT a abdomen total (RTAT) en 86 pacientes distribuidas de la siguiente manera: etapa IIIA 54 casos, etapa IIIB 2 casos, etapa IIIC 11 casos, etapa IVB 19 casos. La SLE a 5, 10 y 20 años fue de 55%, 46% y 36%. La SLE varía de acuerdo al número de implantes peritoneales; etapa IIIA con 1 implante SVLE 5 años de 72%, etapa IIIB y IIIC con múltiples implantes SLE 48%.<sup>71</sup>

*Nelson G, et al (1999)*, reporta resultados en 58 casisi en etapa IIIA, 27 casos en etapa IIIB y 77 casos en etapa IIIC tratados con RT a pelvis o con campos extendidos (dosis de 45-50.4Gy), RT a abdomen total (30Gy) y solo 2 casos complementados con BQT (10 y 35.6Gy). La SLE a 5años de 81% y la SVT a 3 y 5 años de 81% y 72% respectivamente.<sup>72</sup>

*Mundt AJ, et al (2001)* en un estudio de 30 pacientes en etapa IIIC, tratados con cirugía completa, se les otorga a 20 casos RT a pelvis (50-4Gy) y 10 casos RT con campos extendidos a región paraaórtica (45Gy), solo en 10 pacientes se complementa con BQT (30Gy) y a 5 quimioterapia con doxorubicina y cisplatino. La SLE y Sobrevida Especifica de Causa (SEC) a 5 años fue de 33.9% y 55.8%. Reporta recurrencia a pelvis 23%, abdomen 13%, ganglios paraaórticos 13% y de tipo distal 40%, en los casos que recibieron BQT intracavitaria no se reportaron recurrencias. Sin embargo, en casos con tumor residual macroscópico en región paraaórtica u omisión de resección la sobrevida fue de 13 a 18%.<sup>73</sup>

En el estudio de *Sutton G, et al (2005)*, analiza el impacto de radioterapia a abdomen total (30Gy en 20 fracciones) en etapa III y IV, de las cuales 77 pacientes con adenocarcinoma endometroide y 103 casos con estirpe seroso papilar y células claras; concluye que la SLE a 3 años para el tipo endometroide en etapa III y IV de 35.5% y 10.5% respectivamente y para el tipo seroso papilar y células claras de 40.1% y 10.7%. Desarrollan depresión de médula ósea el 12.6%, toxicidad gastrointestinal grado I 15%, toxicidad hepática 2.2%.<sup>74</sup>

Debido al alto porcentaje de recurrencias intra bdominales se han realizado estudios con quimioterapia (QT).

*Randall ME, et al (2006)*, hace un estudio comparativo de RTAT en 202 pacientes a dosis 30Gy en 20Fx contra Doxorubicina ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) y cisplatino ( $50\text{mg}/\text{m}^2$ ) por 7 ciclos en 194 pacientes. La SVT a 60 meses para RT y QT fue de 42% contra 55% y la SLE a 60 meses de 38% y 50% respectivamente. La recurrencia fue similar en ambos grupos (RT 54% y QT 42%), sin embargo, la toxicidad fue mayor en el grupo de QT, con leucopenia grado III 44 casos y grado IV 18 casos, con neutropenia severa 67 casos.<sup>75</sup>

También se han hecho estudios de RT más QT, de los más representativos y actuales tenemos los siguientes

*Bruzzone M, et al (2004)*, analiza un grupo de pacientes con etapa IIIA 14 casos, etapa IIIB 3, etapa IIIC 20 casos, etapa IVA 3 casos y IVB 5 casos; tratados con 4 ciclos de cisplatino (50mg/m<sup>2</sup>), epidoxorrubicina (60mg/m<sup>2</sup>) y Cytosan (600mg/m<sup>2</sup>) más RT a pelvis o con campos extendidos(50Gy en 25Fx) más BQT (30Gy); con SVT a 5 años de 53% y SLE a 5 años de 30%. Con recurrencia a pelvis en etapa IIIA y B un 80% y en etapa IIIC 28%. Sin embargo, con leucopenia grado III y IV un 26% y 14% respectivamente.<sup>76</sup>

*Lupe K, et al (2009)*, en un grupo de 43 casos en etapa III y IV, tratados con Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>), Carboplatino (350mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas por 4 ciclos, más RT a pelvis o en pala (45-50.4Gy) más BQT de alta tasa de dosis (a dosis por fracción de 5 a 7.5Gy y en 3 fracciones) y finalmente con QT con el mismo esquema con 2 ciclos cada 3 semanas. Con SLE y SVT a 3 años de 53% y 68% respectivamente. Con recurrencias a pelvis en 2 casos y a vagina en 1 caso. Solo reporta la toxicidad crónica, la cual fue proctitis grado III en 12%.<sup>77</sup>

*De Marzi P, et al (2010)*, reporta la experiencia de 47 casos, en etapas iniciales 23%, en etapa IIIA 12%, etapa IIIB 2% y etapa IIIC 23% con RTE a 50.4Gy en 28Fx más 3 ciclos de Paclitaxel (60mg/m<sup>2</sup>) en infusión IV por 1 hora durante RT y al finalizar 3 ciclos más con mismo medicamento a dosis de 80mg/m<sup>2</sup>. Con SLP y SEE a 60 meses de 82 y 88% respectivamente; con toxicidad hematológica grado I y II en la mayoría de casos<sup>71</sup>

#### OBJETIVOS:

##### OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar el impacto de Radioterapia Adyuvante en el control locoregional en cáncer de endometrio

##### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Identificar factores pronósticos de recurrencia locoregional y a distancia.

Determinar sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad.

Determinar la toxicidad por el tratamiento de Radioterapia.

#### JUSTIFICACION

JUSTIFICACION: el cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más común en Estado Unidos y en países Europeos, la sobrevida a 5 años en general es de 84%, la mayoría de las pacientes se detectan en etapas tempranas siendo en estos casos la sobrevida a 5 años de 96%, los casos avanzados representan la minoría con una sobrevida total a 5 años de 67%. A pesar de la publicación de estudios aleatorizados, aún existen controversias en el tratamiento en etapa I, ya que las indicaciones de teleterapia y braquiterapia son tema de disputa, sin embargo en el momento actual existen estudios que proponen estrategias que seguramente cambiaran la pauta en el futuro. A pesar del pronóstico favorable de esta patología, los casos en estadios avanzados y de histología desfavorable tienen peor pronóstico, el tratamiento óptimo ya sea con cirugía, quimioterapia ó radioterapia se basa en decisiones institucionales. Es importante reportar la experiencia con Radioterapia que se ofrece a las pacientes tratadas en el servicio de Radio Oncología del Hospital General de México, así como determinar los factores que tienen mayor impacto en los resultados en el control tumoral y sobrevida y la correlación con los datos publicados en la literatura.

DISEÑO DEL ESTUDIO: se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo analítico y observacional.

**MATERIAL:**

Se hace una revisión retrospectiva de los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tratadas en el servicio de Radio Oncología del Hospital General de México del periodo comprendido desde Abril del 2000 a Noviembre del 2007, estratificados y etapificados previamente de acuerdo a los criterios de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), de la AJCC 2002 y de la FIGO.

*Criterios de inclusión:*

Pacientes de todas las edades con diagnóstico confirmado de cáncer de endometrio

Etapas I a IVA

Estudios de extensión completos:

Laboratorio clínico: BH, QS, Tiempos de coagulación, PFH, CA- 125

Estudios de diagnóstico histopatológico: biopsia directa, dilatación y curettage, legrado uterino.

Tratamiento completo de radiación en el servicio de Radio-Oncología

Seguimiento de 6 a 96 meses

*Criterios de exclusión:*

Etapas IVB

Tratamiento con radioterapia previa fuera del Hospital General de México

## MÉTODO:

Se revisan los expedientes del archivo del servicio de Radio Oncología del Hospital General de México, que contaran con seguimiento adecuado y vigente, reporte de método de diagnóstico, descripción de procedimiento quirúrgico, reporte de estudio histopatológico y planeación de tratamiento con Radioterapia.

Los datos se captaron con el programa SPSS versión 15 y en programa Excel Office 2007.

La toxicidad se valoro mediante la escala modificada de RTOG 9406, para cada modalidad de teleterapia durante el tratamiento, en los primeros 3 meses y a los 6 meses.

El impacto de los principales factores pronósticos en recurrencia locoregional y a distancia se realizó con la prueba de *chi cuadrada ( $\chi^2$ ) de Pearson*

Las pacientes elegidas a tratamiento con tele-terapia fueron simuladas de forma convencional con aparato de rayos X ó de forma virtual por tomografía axial computada (*Tomografo High Speed*), utilizando diferentes técnicas de tratamiento de acuerdo a la etapa de la enfermedad, las cuales se describen en el apartado correspondiente; las pacientes llevadas a braquiterapia también se describen en el apartado de tal modalidad.

## Resultados

Se logra recabar un total de 155 expedientes en un período de 8 años, a continuación se describen los datos más importantes

### Factores epidemiológicos

En nuestra población de análisis la edad media de presentación fue a los 56 años (rango de 29-86 años), dentro de los factores de riesgo, historia familiar de cáncer de endometrio 0 (cero) casos, Hiperplasia endometrial simple con atipia 2 casos (1%), sin atipia 4 casos (3%), hiperplasia endometrial compleja con atipia 9 casos (6%), sin atipia 1 caso (1%).

Casos de mujeres nulíparas 39, acerca del estado menopáusico, eumenorrea 51 casos (33%), menopáusicas 104 casos (67%); la obesidad se reporta en 37 casos (24%), es negativa en 74 casos (48%) y no se reporta en 44 casos (28%). Otros factores asociados: Diabetes Mellitus tipo 2 en 20 casos (13%) y negativa en 135 casos (87%), Uso de tamoxifeno en 0 (cero) casos, en cuanto a factores protectores, uso de antoconceptivos orales en 5 casos (3%) y el resto negativo 150 casos (95%), en cuanto hábito de tabaquismo fue positivo en 8 casos (5%) y negativo en 147 casos (95%).

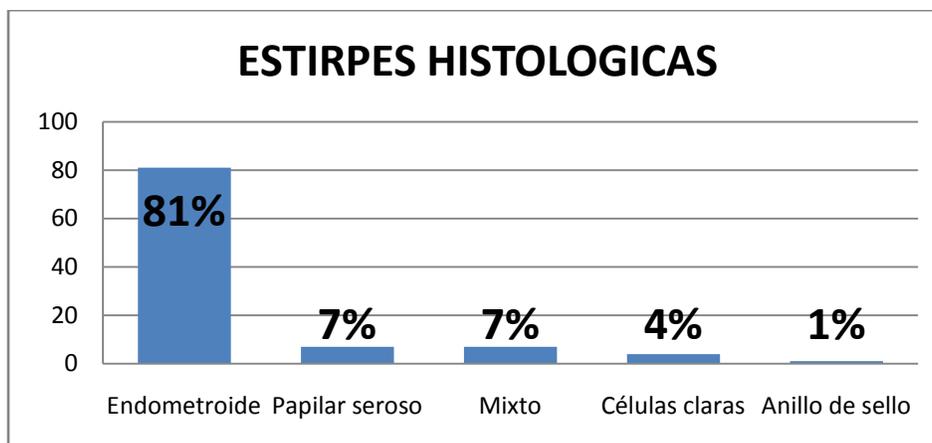
### Método diagnóstico.

Se realiza histeroscopia con biopsia directa en 19 casos (12%), legrado uterino en 22 casos (14%), se detectaron 59 casos (38%) de pacientes diagnosticada fuera de la unidad y 55 casos (25%) sin especificar método de obtención de muestra.

Acercas del marcador, como el CA-125, se reporta preoperatoriamente en 15 casos (10%) y de forma postoperatoria en 61 casos (39%).

### Reporte histopatológico.

Se logra obtener reporte histopatológico de 149 casos (96%) y no se reporta el mismo en 6 casos (4%), de los cuales 4 fueron revisados en el Hospital General de México y 2 fuera de la unidad. El porcentaje de las estirpes histológicas se comenta en la siguiente tabla.



Acerca del grado histológico, con grado 1: 23 casos (15%), grado 2: 85 casos (55%), grado 3: 20 casos (13%), no se reporta en un total de 27 casos (13%), de los cuales, 5 fueron en etapas tempranas. En cuanto a invasión a miometrio, sin infiltración 4 casos (3%), con infiltración menor a 50%: 67 casos (43%), con infiltración mayor a 50%: 53 casos (34%); el resto de población no cuenta con información. La permeabilidad linfovascular positiva en 19 casos (12%), negativo en 71 casos (46%) y no se reporta en 65 casos (42%).

En cuanto a ganglios linfáticos, se reportan positivos 13 casos y negativos 56 casos; con infiltración a cuello uterino, solo se reportan 13 casos de los cuales 10 son de etapa IIB. En la citología peritoneal solo se reporta en 11 casos (7%), 2 de ellos positiva y 9 casos negativa.

### **Procedimiento quirúrgico**

De los datos obtenidos respecto al procedimiento quirúrgico, se hace una comparación de los casos operados fuera de la unidad y de los casos operados en el servicio de Oncología quirúrgica del Hospital General de México

Es importante mencionar que 5 casos se consideraron inoperables.

En la rutina de endometrio se obtuvieron los siguientes resultados.

#### **PROCEDIMIENTO QUIRURGICO**

<b>Rubro</b>	<b>Operadas fuera de la Unidad N (%)</b>	<b>Operadas Hospital General de México N (%)</b>
Total	58 (37%)	92 (59%)
Con rutina	16 (10%)	65 (42%)
Sin rutina	13 (8%)	27 (17%)
Desconocido	29 (19%)	
Re-etapificación	6	

Respecto a la disección de ganglios pélvicos y paraaórticos tenemos los siguientes resultados.

#### **DISECCION GANGLIOS PELVICOS**

<b>Rubro</b>	<b>Operadas fuera de la unidad N (%)</b>	<b>Operadas En Hospital General de México N (%)</b>
Con disección	19 (33%)	48 (52%)
Sin disección	16 (28%)	27 (29%)
NO se reporta	23 (40%)	17 (19%)

### DISECCION GANGLIOS PARA AORTICOS

Rubro	Operadas fuera de la unidad	Operadas En Hospital General de México
	N (%)	N (%)
Con disección	5 (8%)	24 (26%)
Sin disección	26 (45%)	51 (55%)
NO se reporta	27 (47%)	17 (19%)

Se documento tumor doble primario en 5 casos, de los cuales con cáncer de colon 3 casos, cáncer de ovario 2 casos y cáncer gástrico en 1 caso.

Acerca de las 5 pacientes consideradas inoperables, se obtuvo diagnóstico histopatológico por biopsia, las comorbilidades y la estrategia terapéutica se menciona a continuación.

Caso 1. Diagnostico de enfermedad vascular cerebral, síndrome de Guillain Barre y cardiopatía reumática con prótesis valvular; tratado con tele-terapia a 50Gy en 25 fracciones y braquiterapia de alta tasa (radioequivalente de baja tasa 30Gy) para un total de dosis de 80Gy.

Caso 2. Diagnóstico de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; tratado con tele-terapia a 50Gy en 25 fracciones más braquiterapia de baja tasa de dosis a 30Gy para un total de 80Gy.

Caso 3. Diagnóstico de Cardiopatía reumática con riesgo quirúrgico clase III-IV, tratado con tele-terapia con una primera fase de 50Gy en 25 fracciones e incremento de 20Gy en 10 fracciones.

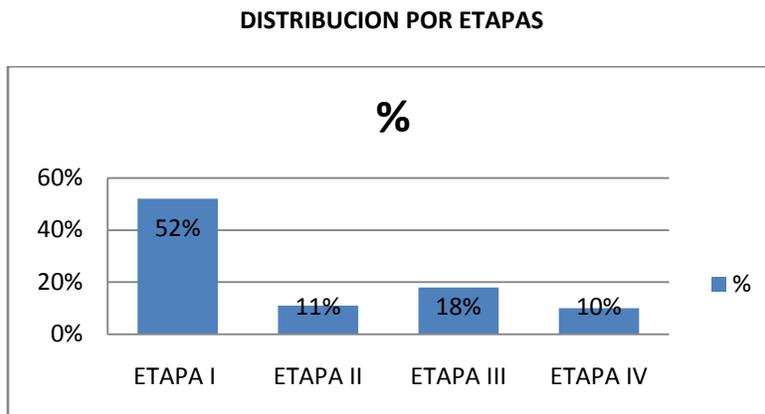
Caso 4. Diagnóstico de Artritis Reumatoide y tratado con tele-terapia a 50Gy en 25 fracciones e incremento de dosis de 20Gy en 10 fracciones

Caso 5. Edad de 92 años tratada con tele-terapia primera fase a 45Gy en 25 fracciones e incremento 30Gy en 15 fracciones.

### **Etapificación en cáncer de endometrio**

En cuanto a las etapas quirúrgicas obtenidas de acuerdo a la clasificación de la AJCC 2002 y la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). En etapa I: 80 casos, etapa II 17 casos, etapa III 28 casos, etapa IV 16 casos, y NO se reporta la etapa en 9 casos (6%).

La distribución en porcentaje es la siguiente

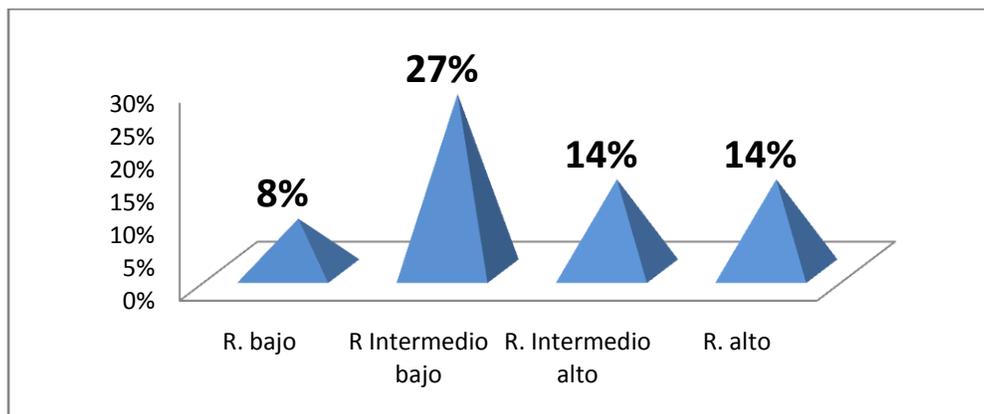


Respecto a las etapas I y II, la distribución por subgrupos de riesgo es la siguiente:

- Riesgo bajo: IA G1-2(4 casos), o bien IB G1(10 casos). Se obtuvieron 14 casos, se excluyen 2 casos ya que son de estirpe desfavorable del tipo papilar seroso, en 1 de ellos IAG1 y 1 caso en IBG1. Se obtiene un total de 12 casos.
- Riesgo intermedio bajo: IAG3 (1 caso), IBG2 (35 casos), IIA G1-2 con invasión miometrio <50% (5 casos), IIA (1 caso), y se considera 1 caso reportado como IB. Se descarta 1 pacientes con histología de células claras, para un total de 42 casos.
- Riesgo intermedio alto: IBG3 (2 casos), IIA G3 con invasión al miometiro <50% (0 casos), IC G1 (3 casos), IC G2 (19 casos), IIA G1-2 con invasión miometrial > 50% (0 caso); sin embargo con histología desfavorable tipo papilar seroso se reportan 2 casos, con un total final de 22 casos.
- Riesgo alto: ICG3 (3 casos), IIA G3 con invasión miometrial >50% (1 caso), IIB (10 casos) y obviamente los casos de histología desfavorable. Papilar seroso 4 casos, y de células claras 3 casos. Para un total de 21 casos.

La distribución en porcentaje es la siguiente

#### DISTRIBUCION DE CANCER ENDOMETRIO EN ETAPAS TEMPRANAS

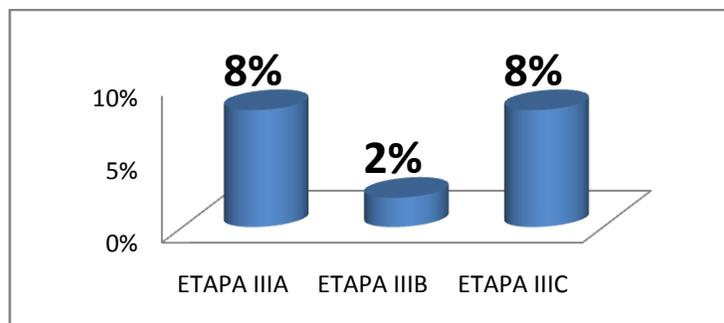


En las etapas tardías, en estado local avanzado tenemos:

- Etapa III con 28 casos, distribuidos de la siguiente manera:
- Etapa IIIA: 12 casos.
- Etapa IIIB: 3casos.
- Etapa IIIC: 13 casos.

La distribución en porcentaje es la siguiente

#### DISTRIBUCION DE CANCER ENDOMETRIO EN ETAPA LOCAL AVANZADO



En los casos metastásicos se reporta solo como etapa IV: 8 casos (5%), en etapa IVA: 3 casos (2%) y etapa IVB: 5 casos (3%).

## Tratamiento con radioterapia

### *Teleterapia a pelvis.*

Se otorgo a un total de 109 pacientes, con prescripción de la siguiente manera.

Número N	Dosis total (Gy)	Dosis por fracción (Gy)	No de fracciones Fx
90	50	2	25
13	46	2	23
4	45	1.8	25
1	44	2	22
1	30	3	10

En 5 casos se otorgo incremento con teleterapia, para un plan de dos fases.

Caso 1 en etapa IIIAG2 y se menciona en el apartado de cáncer local avanzado.

Caso 2. Diagnóstico de cardiopatía reumática y riesgo quirúrgico clase III-IV. Primera fase 50 Gy en 25Fx e incremento de 20Gy en 10Fx (ya comentado).

Caso 3. Diagnóstico de Artritis Reumatoide y tratado con tele-terapia a 50Gy en 25 fracciones e incremento de dosis de 20Gy en 10 fracciones (ya comentado).

Caso 4. Edad de 92 años tratada con tele-terapia primera fase a 45Gy en 25 fracciones e incremento 30Gy en 15 fracciones.

Caso 5. En etapa IBG2, edad 60 años, primera fase de 50Gy en 25 fracciones e incremento de 20Gy en 10 fracciones.

### *Teleterapia con abdomen total (AT), campos extendidos a región para-aórtica (Pala) o tratamiento combinado.*

A continuación se menciona el estadio y el número de pacientes tratados con las diferentes modalidades de teleterapia.

#### RELACION DE MODALIDAD DE TRATAMIENTO Y ESTADIOS

Modalidad	IIIA N	IIIC N	IV B N
Abdomen total	0	1	0
Abdomen total + Pala	5	2	0
Abdomen total + pelvis	1	0	0
Pala	0	4	1

Los parámetros de dosimetría son los siguientes.

#### RADIOTERAPIA A ABDOMEN TOTAL

<b>N</b>	<b>Dosis total (Gy)</b>	<b>Dosis x fracción (Gy)</b>	<b>No de fracciones # Fx</b>
1	20	1	20

#### RADIOTERAPIA CON ABDOMEN TOTAL Y CAMPOS EXTENDIDOS

<b>N</b>	<b>Abdomen total</b>			<b>Campos extendidos</b>		
	Dosis total (Gy)	Do x Fx (Gy)	No Fx	Dosis total (Gy)	Do x Fx (Gy)	No Fx
5	20	1	20	30	2	15
1	18	1	18	25	1.9	13
1	20	1	20	25	1.9	13

#### RADIOTERAPIA CON ABDOMEN TOTAL Y PELVIS

<b>N</b>	<b>Abdomen total</b>			<b>Campo pélvico</b>		
	Dosis total (Gy)	Do x Fx (Gy)	No Fx	Dosis total (Gy)	Do x Fx (Gy)	No Fx
1	20	1	20	30	2	15

#### RADIOTERAPIA CON TECNICA DE CAMPOS EXTENDIDOS (PALA)

<b>N</b>	<b>Dosis total (Gy)</b>	<b>Dosis x fracción (Gy)</b>	<b>No de fracciones # Fx</b>
1	50	2	25
1	30	3	10
3	45	1.8	25

### **Toxicidad aguda (durante tratamiento con tele-terapia)**

#### **RT pélvica**

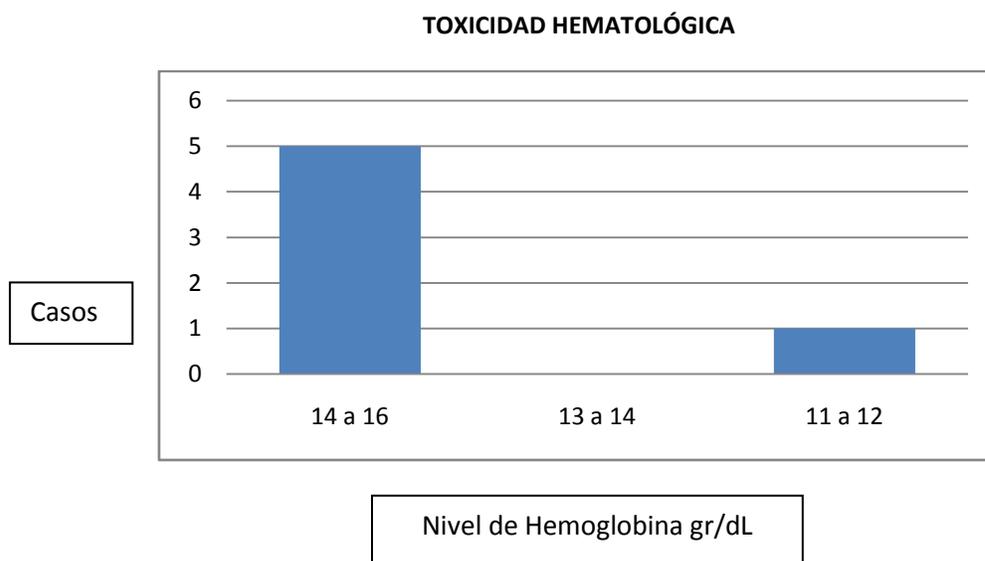
Con esta modalidad de tratamiento se reportaron un total de 46 casos con toxicidad aguda, de los cuales se comenta su distribución.

Tipo	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Vómito	1	0	0	0
Diarrea	21	13	0	0
Cistitis	2	0	0	0
Proctitis	11	0	0	0

#### **Radioterapia con técnica a abdomen total e incremento (campos extendidos o pélvico)**

Con la técnica de abdomen total (RTAT) y campos extendidos (Pala) se reportaron 7 casos con toxicidad, el tiempo entre la primera y la segunda fase de tratamiento con una media de 19 días (rango 7 a 39 días). Al finalizar la primera fase a abdomen, se solicitó biometría hemática, de los cuales se obtuvieron 5 casos con resultado normal, 1 caso con anemia grado I y en 1 caso no se recabó el estudio por falta de disponibilidad del paciente.

En el siguiente esquema se hace una correlación del nivel de hemoglobina en gr/dL y el número de casos



Además durante el tratamiento con RTAT, 3 casos con náusea, 2 casos con enteritis grado II; durante la segunda fase de tratamiento con campos extendidos, 3 casos con enteritis grado I, 1 caso con enteritis grado II, y 1 caso con vómito grado I.

En la modalidad de tratamiento con abdomen total (AT) e incremento a pelvis, solo una paciente manifestó anemia grado I (Hb 11.2g/dL).

#### TOXICIDAD CON ABDOMEN TOTAL E INCREMENTO

Toxicidad	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Nausea/vómito	4	0	0	0
Enteritis	3	3	0	0
Anemia	2	0	0	0

#### Tratamiento con braquiterapia

##### Braquiterapia de baja tasa de dosis.

Se otorga a un total de 62 casos (40%), de los cuales con colpostatos a 50 casos, con cilindro vaginal 11 casos y no se menciona en 1 caso. Las dosis a vejiga y recto con los diferentes aplicadores se menciona a continuación.

Material	Dosis Vejiga	Dosis Recto
<i>Colpostatos n= 50</i>	Rango: 235-2900cGy	Rango: 462-2240cGy
	Media: 998.4cGy	Media: 1083.3cGy
	NSR: 9	NSR: 5

Material	Dosis Vejiga	Dosis Recto
<i>Cilindro vaginal n= 11</i>	Rango:95-3890cGy	Rango: 65-3185cGy
	Media: 1917.5cGy	Media: 2007.4cGy
	NSR: 0	NSR: 0

##### Braquiterapia con alta tasa de dosis

Se otorga a un total de 45 pacientes (29%) con diferentes fraccionamientos para un radioequivalente de 30Gy de braquiterapia de baja tasa de dosis. Los esquemas utilizados fueron: 532cGy en 4 fracciones (Fx), 655cGy en 3 Fx y 562cGy en 4Fx. NO recibieron Tratamiento con braquiterapia un total de 48 casos (31%).

### **Toxicidad aguda con braquiterapia de baja tasa de dosis**

La toxicidad se valoro mediante la escala modificada de RTOG 9406, se considero en toxicidad aguda aquellos casos con criterios especificos en los primeros 3 meses.

Del total de 62 casos tratados con esta modalidad, se presentaron un total de 8 casos de toxicidad aguda (13%), de los cuales 1 caso con cistitis grado I (2%), 6 casos con proctitis grado I (10%), 1 caso con proctitis grado 4 (2%).

Los parámetros relacionados con toxicidad se mencionan a continuación.

#### **CISTITIS AGUDA GRADO I**

<b>E (años)</b>	<b>Aplicador</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>DTE (cGy)</b>	<b>DTV cGy (%)</b>	<b>DTR cGy (%)</b>
61	Colpostatos	IIIAG2	5000	8000	5720 (72%)	6140 (77%)

#### **PROCTITIS AGUDA GRADO I**

<b>E (años)</b>	<b>Aplicador</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>DTE (cGy)</b>	<b>DTV cGy (%)</b>	<b>DTR cGy (%)</b>
48	Colpostatos	IBG1	4600	7600	6280 (83%)	5832 (77%)
71	Colpostatos	IIBG2	5000	8000	6196 (78%)	6456 (81%)
37	Colpostatos	IBG2	5000	8000	5652 (71%)	6142 (77%)
51	Colpostatos	IBG1	4600	7600	5405 (71%)	5299 (70%)
42	Colpostatos	IIBG2	5000	8000	6155 (77%)	6102 (76%)
57	Colpostatos	OFU	5000	8000	NSR	NSR

#### **PROCTITIS AGUDA GRADO IV**

<b>E (años)</b>	<b>Aplicador</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>DTE (cGy)</b>	<b>DTV cGy (%)</b>	<b>DTR cGy (%)</b>
93	Cilindro	IAG2	5000	8000	6219 (78%)	7926 (99%)

E: edad (años); EC: estadio; RT: dosis total con teleterapia

DTE: dosis total de teleterapia más braquiterapia

DTV: dosis total a vejiga; DTR: dosis total a recto

### **Toxicidad crónica con braquiterapia de baja tasa de dosis**

La toxicidad se valoro mediante la escala modificada de RTOG 9406, posterior al finalizar el tratamiento y se considero en toxicidad crónica aquellos casos con criterios específicos en un período mayor a 3 meses.

De los 62 casos tratados con esta modalidad, se presentaron 7 casos de toxicidad crónica (11%), de los cuales 6 casos con proctitis grado II (10%), y 1 caso con proctitis grado IV (2%) el cual fue diferente al previo mencionado en toxicidad aguda.

Los parámetros relacionados con toxicidad se mencionan a continuación

#### **PROCTITIS CRONICA GRADO II**

<b>E (años)</b>	<b>Aplicador</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>DTE (cGy)</b>	<b>DTV cGy (%)</b>	<b>DTR cGy (%)</b>
51	Colpostatos	IBG2	5000	8000	6080 (76%)	7280 (91%)
63	Colpostatos	IBG1	4600	7600	5920 (78%)	5560 (73%)
52	Colpostatos	IBG1	5000	8000	5480 (69%)	5600 (70%)
42	Cilíndro	IIIAG2	5000	8000	7111 (89%)	7500 (94%)
69	Colpostatos	IBG2*	5000	8000	NSR	NSR
73	Colpostatos	IIICG2	5000	8000	6158 (77%)	6381 (80%)

\*: presentación de forma primaria como recurrencia local

#### **PROCTITIS CRONICA GRADO IV**

<b>E (años)</b>	<b>Aplicador</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>DTE (cGy)</b>	<b>DTV cGy (%)</b>	<b>DTR cGy (%)</b>
61	Cilindro	ICG2	5000	8000	7205 (90%)	8185 (102%)

E: edad (años); EC: estadio; RT: dosis total con teleterapia

DTE: dosis total de teleterapia más braquiterapia

DTV: dosis total a vejiga; DTR: dosis total a recto

NSR: no se reporta

### **Toxicidad aguda con braquiterapia de alta tasa de dosis**

Del total de 45 casos tratados con esta modalidad, se reportan 2 casos de toxicidad aguda (4%), de los cuales 1 caso de cistitis grado I (2%) y 1 caso de proctitis grado II (2%). No se cuenta con las dosis a vejiga y recto en las hojas de planeación. Los parámetros relacionados con toxicidad se mencionan a continuación

#### **CISTITIS AGUDA GRADO I**

<b>E (años)</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>D x Fx cGy</b>	<b>No Fx</b>	<b>DT HDR cGy</b>	<b>DT E</b>
65	ICG2	5000	655	3	1965	8000

#### **PROCTITIS AGUDA GRADO II**

<b>E (años)</b>	<b>EC</b>	<b>RT (cGy)</b>	<b>D x Fx cGy</b>	<b>No Fx</b>	<b>DT HDR cGy</b>	<b>DT E</b>
63	IIICG2	5000	562	4	2248	8000

E: edad (años); EC: estadio; RT: dosis con teleterapia

D x Fx: dosis por fracción

No Fx: número de fracciones

DT HDR: dosis total con braquiterapia de alta tasa de dosis

DTE: dosis total con tele-terapia y braquiterapia de alta tasa radioequivalente a 3000cGy de baja tasa de dosis

**Toxicidad crónica con braquiterapia de alta tasa de dosis**

Del total de 45 casos tratados con esta modalidad, se reportan 6 casos de toxicidad crónica (13%), de los cuales 1 caso con proctitis grado I (2%), 4 casos con proctitis grado II (9%), y 1 solo caso de proctitis grado IV (2%). Los parámetros relacionados con toxicidad se mencionan a continuación.

**PROCTITIS CRONICA GRADO I**

E (años)	EC	RT (cGy)	D x Fx cGy	No Fx	DT HDR cGy	DT E
76	ICG3	5000	532	4	2128	8000

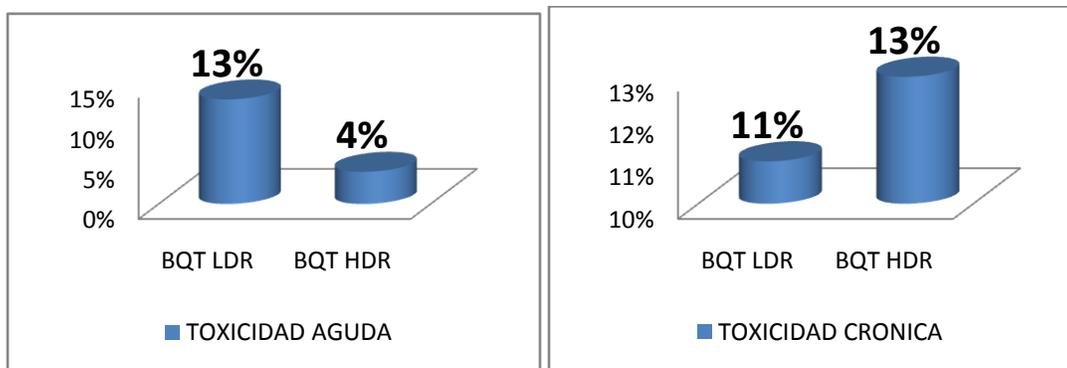
**PROCTITIS CRONICA GRADO II**

E (años)	EC	RT (cGy)	D x Fx cGy	No Fx	DT HDR cGy	DT E
69	IBG1	4600	532	4	2128	8000
42	IBG2	5000	562	4	2248	8000
69	IIBG2	5000	562	4	2248	8000
37	ICG2	5000	562	4	2248	8000

**PROCTITIS CRONICA GRADO IV**

E (años)	EC	RT (cGy)	D x Fx cGy	No Fx	DT HDR cGy	DT E
58	ICG2	5000	562	4	2248	8000

**RESUMEN**



BQT LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis

BQT HDR: braquiterapia de alta tasa de dosis

### **Seguimiento y recurrencias**

El seguimiento promedio fue de 32 meses (rango 6 a 120 meses).

En etapas iniciales I y II. Se reportan vivos sin actividad tumoral (AT) 60 casos (62%), vivos con AT 0 casos (0%), muertos con AT 1 caso (1%), muertos sin AT 1 caso (1%), perdidos sin AT 28 casos (29%), perdidos con AT 7 casos (7%). La sobrevida total fue de 91%. En los casos tratados con rutina de endometrio, RT y BQT no se reportaron recurrencias locales ni a distancia.

En etapas avanzadas III y IV. Se reportan vivos sin AT 13 casos (30%), vivos con AT 0 casos, muertos con AT 4 casos (8%), muertos sin AT 0 casos, perdidos sin AT 6 casos (14%), perdidos con AT 21 casos (48%). En los casos tratados con rutina de endometrio, RT y BQT, recurrencia local 2% (ganglios paraaórticos GLPA); local y distal a GL PA 2%; falla distal a hueso 7%.

A continuación se mencionan los factores relacionados con recurrencia locoregional y distal.

### **Recurrencia local**

El intervalo libre de enfermedad (ILE) de 9 meses (2 a 23 meses).. Los factores correlacionados se dividieron en clínicos e histológicos. Se menciona el tratamiento inicial otorgado y de rescate.

#### **RECURENCIA LOCAL PARAMETROS CLINICOS E HISTOLOGICOS**

No CASO	E	SITIO	EC	G	IM	PLV	HISTOLOGÍA	ILE (meses)
37	70	Pelvis	NSR	3	NSR	Neg	E	5
44	67	PA	IVA	3	>50%	Neg	M	14
70	46	Pelvis	IIB	2	<50%	Neg	CC	2
73	50	PA	IIIC	1	NSR	Neg	E	2
96	57	Vagina	IA	1	--	Neg	SP	23

	E>60	G3	IM	PLV	HISTOLOGÍA
<b>Valor p</b>	0.35	0.51	0.18	0.67	0.11

E: edad; EC: estadio; G: grado; IM: invasión miometrial; PLV: permeabilidad linfovascular

ILE: Intervalo libre de enfermedad

Histología: E: endometroide; M: mixto (endometroide y escamoso); CC: células claras; SP: seroso papilar

### RECURRENCIA LOCAL ASOCIADO A TRATAMIENTO INICIAL

No CASO	CIRUGÍA	RT Modalidad (cGy)	BQT (modalidad)	DT (tele + braquiterapia)
37	Incompleta	Pelvis (5000)	HDR	8000
44	Completa	5000	LDR	8000
70	Completa	NO se otorga	No se otorga	--
73	Completa	5000	No se otorga	5000
96	Completa	No se otorga	No se otorga	---

RT: Modalidad y dosis total con teleterapia

BQT: modalidad de braquiterapia (para dosis de 3000cGy)

DT: suma de dosis de teleterapia y braquiterapia; LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis

HDR: braquiterapia de alta tasa de dosis

### TRATAMIENTO DE RESCATE EN RECURRENCIA LOCAL

No caso	QT	RT	Dosis cGy
37	Hormonoterapia	--	--
44	--	--	--
70	--	PA	2000
73	--	--	--
96	--	5000	5000

### Recurrencia local y distal

Se reportan un total de 4 casos (3%). El ILE promedio fue de 9 meses (rango 4 a 13 meses).

### RECURRENCIA LOCAL y DISTAL PARAMETROS CLINICOS E HISTOLOGICOS

No caso	E	SITIO	EC	G	IM	PLV	HISTOLOGÍA	ILE (meses)
34	54	Pelvis, pulmón	IIIA	3	>50%	NSR	NSR	6
57	67	Pelvis, pulmón	IB	1	< 50%	Neg	E	8
88	60	Vagina, pulmón	IIIC	2	>50%	Positivo	E	4
155	55	GL paraaórticos	IIIA	2	<50%	Negativo	E	13

	E>60	G3	IM	PLV	HISTOLOGÍA
Valor p	0.73	0.61	0.16	0.17	0.37

### RECURRENCIA LOCAL Y DISTAL ASOCIADO A TRATAMIENTO PRIMARIO

No caso	CIRUGÍA	RT Modalidad (cGy)	BQT (modalidad)	DT (tele + braquiterapia)
34	Completa	AT + Pala (5000)	No se otorga	5000
57	OFU	--	--	--
88	Completa	AT + Pala (5000)	No se otorga	5000
155	Completa	Pelvis (5000)	HDR	8000

### TRATAMIENTO DE RESCATE RECURRENCIA LOCAL Y DISTAL

No caso	QT	RT	Dosis cGy
34	Cisplatino/Adriamicina	--	--
57	Cisplatino/Adriamicina	Pelvis	3000
88	Carboplatino	--	--
140	No se otorga	Pelvis	2000
155	Carboplatino/ Paclitaxel	--	--

#### Recurrencia distal

Se reporta un total de 11 casos (7%). El ILE de 17 meses (rango 4-51 meses). Se otorga tratamiento de rescate con radioterapia en 3 casos, con hormonoterapia y radioterapia en 1 caso, con medidas de sostén 1 caso, solo con quimioterapia 1 caso, con hormonoterapia 3 casos, sin tratamiento 1 caso y sin tratamiento 1 caso.

### RECURRENCIA DISTAL PARAMETROS CLINICOS E HISTOLOGICOS

No caso	SITIO	E	EC	G	IM	PLV	Histología	ILE (meses)
7	GL SCL	61	IIIA	2	<50%	NSR	E	51
23	GL SCL	56	IIIC	--	>50%	Positivo	PS	4
35	Pulmón	72	IIB	2	>50%	Positivo	E	4
41	Pulmón	55	IC	--	>50%	Negativo	E	13
77	GL SCL	51	IB	2	<50%	Negativo	E	24
105	Hueso	71	IVA	3	>50%	Negativo	E	7
108	pulmón	41	IB	2	<50%	Negativo	E	23
119	Hueso	62	IIIC	2	<50%	Positivo	E	9
140	Hueso	45	NSR	2	<50%	Negativo	E	13
143	SNC, pulmón	69	NSR	2	--	NSR	E	24
155	Hueso	66	IIIA	1	>50%	Positivo	E	8

	E>60	G3	IM	PLV	HISTOLOGÍA
Valor p	0.92	0.89	0.19	0.45	

**RECURENCIA DISTAL ASOCIADO A TRATAMIENTO PRIMARIO**

<b>No caso</b>	<b>CIRUGÍA</b>	<b>RT Modalidad (cGy)</b>	<b>BQT (modalidad)</b>	<b>DT (tele + braquiterapia)</b>
7	OFU	Pelvis + sobredosis	No se otorga	6800
23	Completa	AT (2000)	No se otorga	2000
35*	Incompleta	Pelvis (Incompleta)	No se otorga	200
41	Incompleta	Pelvis (5000)	No se otorga	5000
77	Incompleta	Pelvis (5000)	No se otorga	5000
105	Incompleta	Pelvis (5000)	LDR	8000
108	Incompleta	No se otorga	No se otorga	--
119	Completa	Pala (5000)	HDR	8000
140	Incompleta	Pelvis (5000)	HDR	8000
143	OFU	Pelvis (5000)	HDR	8000
155	Completa	Pelvis (5000)	HDR	8000

## Discusión

Respecto a los conceptos oncológicos generales de cáncer de endometrio en la presente revisión la distribución por estadios fue: en etapa I 52% y etapa II 11%, similar a los reportado en la literatura (Etapa I y II con 73% y 12% respectivamente), sin embargo con mayor proporción en etapa III con 18% y etapa IV 10% (en la literatura etapa III y IV, 12% y 3% respectivamente).<sup>(3,5)</sup>

Los tipos histológicos más comunes fueron el de tipo endometroide (81%) y el seroso papilar con 7%, aunque los patrones mixtos (endometroide y de células escamosas) también con un 7%, datos similares respecto a *Bokhman* y *Santin*, en donde el tipo endometroide representa el 65-81% y el seroso papilar 5-10%.<sup>(18, 19)</sup>

Es importante mencionar que hasta un 37% de las pacientes con esta patología es referida de otros centros hospitalarios, y con respecto a la descripción del procedimiento quirúrgico, en un 19% se desconoce y un 8% es operada de forma incompleta. En nuestra sede hospitalaria, el 17% de los casos no cuenta con una descripción quirúrgica completa.

Respecto a la linfadenectomía, en las pacientes operadas fuera de la unidad, la disección de ganglios pélvicos y paraaórticos se realiza en un 33% y 8% respectivamente, a comparación de 52% y 26% de las pacientes operadas en el servicio de Oncología del Hospital General de México.

Las guías de tratamiento del servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México en las etapas tempranas se resumen a continuación:

Etapa IA G1-2 y IBG1. Vigilancia

Etapa IAG3; IBG2-3; ICG1-3: Radioterapia externa (RTE) a pelvis a 50-50.4Gy/25-28 fracciones (Fx) más braquiterapia (BQT) intracavitaria a 30Gy

Etapa IIA G1-3; IIB G1-3: RTE 50-50.4Gy/25-28Fx más BQT intracavitaria a 30Gy

Con el tratamiento de RTE a pelvis se reporta una toxicidad total de 30%, de lo cual la mayoría es de tipo gastrointestinal grado I y II así como genitourinaria grado I; comparable a los estudios clásicos, ya que en el estudio PORTEC se reporta para RTE 25% vs 6% de grupo control, principalmente toxicidad gastrointestinal y genitourinaria grado I o II (68%), y grado III ó IV en un 2%. En el reporte del GOG-99 se reporta toxicidad gastrointestinal grado III o IV de 3% en el grupo de RTE.<sup>(38 44 45)</sup>

Los factores pronósticos relacionados con recurrencia locoregional y a distancia que se analizaron no tuvieron significancia estadística probablemente por el número limitado de pacientes y el grupo heterogéneo de los mismos, sin embargo, en la literatura mundial están bien documentados y deben de tomarse en cuenta en la toma de decisiones de tratamiento.<sup>1 2 3 4 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42</sup>

En la recurrencia local se obtuvieron los siguientes resultados en etapas iniciales: a vagina 2%, a pelvis 6%, el factor más común fue la histología desfavorable (seroso papilar y células claras) y además no recibieron radioterapia.

En recurrencia local y distal, a pelvis y pulmón 2%, no recibieron radioterapia.

La recurrencia distal en pulmón 4% (1 caso sin BQT y 1 caso sin RTE ni BQT); ganglio supraclavicular en 2%(no recibió BQT).

En etapas tempranas, la sobrevida total fue de 91%.

Los pacientes tratados de forma completa (cirugía, RTE y BQT) no tuvieron recurrencias.

Para las etapas avanzadas las modalidades de tratamiento del servicio de Radio Oncología del Hospital General de México son las siguientes:

Etapa IIIA G1-3. RTE abdomen total (AT) 20Gy en 20 fracciones más RTE a pelvis 50-50.4Gy/25-28Fx más BQT 30Gy

Etapa IIIB G1-3. RTE pelvis 50-50.4Gy/25-28 Fx más BQT 30Gy

Etapa IIIC G1-3. Se subdivide en el estado funcional del paciente.

Karnofsky > 70%. RTE AT 20Gy/20 Fx más RTE a pelvis 50-50.4Gy/25-28 Fx ó para aórticos 45Gy/25 Fx más BQT 30Gy

Karnofsky < 70%. RTE pelvis 45-50.4Gy/25-28Fx más BQT 30Gy más terapia hormonal

Etapa IVA G1-3. RTE pelvis 45-50.4Gy/25-28Fx más BQT 30Gy más terapia hormonal

Etapa IVB. Paliativo.

En la literatura mundial con radioterapia a abdomen total se reporta depresión de médula ósea en 12.6%, toxicidad gastrointestinal grado I 15-25% y toxicidad hepática en 2.2% (71, 72, 73, 74), en nuestra sede hospitalaria con esta técnica de tratamiento se observó anemia grado I en 11%, y enteritis grado II en 22%, no se reportaron casos de afección hepática.

La mayoría de pacientes en etapa avanzada de nuestra sede hospitalaria se trató con RT abdomen total e incremento a región paraaórtica, en este grupo el 42% con enteritis grado I y un 14% con enteritis grado II, en los datos referidos en la literatura se reporta toxicidad gastrointestinal en 18-22% (72, 73, 74)

En la recurrencia local: ganglios paraaórticos 5% (1 caso sin BQT), por lo que en casos tratados de forma completa fue de 2%.

Recurrencia local y distal: a pelvis y pulmón 5%, en mayor relación con IM >50% y SIN BQT.

En los casos tratados de forma completa: ganglios paraaórticos 2%

En recurrencia distal: a ganglios supraclaviculares 5% (tratados incompletamente con RT).

Casos tratados de forma completa: hueso 7%, con mayor relación a permeabilidad linfovascular, grado 3 e invasión a miometrio >50%.

Los factores relacionados para recurrencia local fueron edad 67 años, grado 3 e invasión a miometrio > 50%; para recurrencia local y distal edad 55 años, grado 3, IM > 50% y PLV.

La sobrevida total fue de 44%. Los datos son comparables a los reportados en la literatura (<sup>70, 71, 72, 72, 74</sup>)

En cuanto al tratamiento con braquiterapia, con baja tasa de dosis se obtuvo toxicidad aguda en 13%, con predominio de cistitis grado I y proctitis grado II, pero un caso con proctitis grado IV y en relación con aplicación de cilindro vaginal. La toxicidad crónica fue 11% con predominio de proctitis grado II (más común con colpostatos), en el caso con proctitis grado IV fue tratado con cilindro vaginal (mayor dosis a vejiga y recto).

Con braquiterapia de alta tasa de dosis la toxicidad aguda y crónica fue de 4% y 13%.

Los datos son similares a los reportados en la literatura mundial (<sup>54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64</sup>)

## **Conclusiones.**

La mayoría de las pacientes se detectan en etapa I y de estas predomina el grupo de riesgo intermedio.

La estirpe histológica más común es la endometroide, seguido del seroso papilar y el de tipo mixto

*En etapas iniciales I y II:*

El tratamiento adyuvante con RTE y BQT ofrece buenos porcentajes de control local y Sobrevida total; además la toxicidad es tolerable y fácilmente manejable.

Los casos que no recibieron tratamiento completo con radioterapia tienen tendencia a la recurrencia local y distal

Los casos que recibieron braquiterapia y tratados con cilindro vaginal tienen mayor porcentaje de complicaciones severas.

*Para etapas avanzadas III y IV:*

La RT a abdomen total, campos extendidos o ambos, es segura y eficaz, con toxicidad hematológica no mayor al 11% y toxicidad gastrointestinal grado I y II no mayor a 20%, con buena tolerancia y porcentajes de control local.

.

## **Propuestas a futuro**

Es necesario un Consenso Nacional que defina categóricamente en qué consiste la rutina de endometrio e indicaciones de linfadenectomía, así como hacer una descripción quirúrgica completa.

Es indispensable exigir los factores pronósticos mínimos indispensables en los reportes de anatomía patológica para poder otorgar el mejor tratamiento adyuvante.

En las pacientes en etapas I y II con histología endometroide, los casos de bajo riesgo pueden quedar en observación; la braquiterapia vaginal sola es buena alternativa de tratamiento en casos de riesgo intermedio.

Los casos con estirpe histológica desfavorable (seroso papilar y células claras) en etapa I y II se benefician de RTE a pelvis y BQT.

Definir de acuerdo a los estudios pendientes, si la QT ofrece beneficio en etapas tempranas.

En etapas avanzadas es necesario hacer grupos comparativos de QT y RT con los esquemas reportados en la literatura.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez and Brady's. Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins.
2. Clinical Radiation Oncology, Gunderson LL. Second Edition. Elsevier
3. Cancer Principles and Practice in Oncology. DeVita VT, et al. 8<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams and Wilkins
4. Oncología Ginecológica Clínica. DiSaia P, et al. Sexta Edición. Elsevier
5. Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96
6. De Kurman RJ, et al. The behavior of endometrial hiperplasia. A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. Cancer 56: 403, 1985
7. Parslov M, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. Am J Obstet Gynecol 182:23-29, 2000
8. Lindahl B, et al. Spontaneous endometrial hyperplasia: a prospective, 5 years follow up of 246 patients after abrasion only, including 380 patients followed up for 2 years. Anticancer Res 14:2114-2146, 1994
9. Baloglu H, et al. Atypical endometrial hyperplasia shares genomic abnormalities with endometroid carcinoma by comparative genomic hybridization. Hum Pathol 32:615-622, 2001
10. Hunter JE, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytology atypia in patients with endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol 55:66-71, 1994
11. Aarnio M, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes. Int J Cancer 81:214-218, 1999
12. Wijnen J, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. Nat Genet 23: 142-144, 1999
13. Lynch HT, et al. Genetic, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 104: 1535-1549, 1993.
14. Mourits MJ, et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. Gynecol Oncol 73: 21-26, 1999
15. Gerber B, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol 18:3464-3470, 2000
16. Tavassoli F, et al. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press 1988;2003
17. Christopherson WM, et al. Carcinoma of the endometrium. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. Cancer 51:1705-1709, 1983
18. Bokhman JV, et al. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 15: 10-17, 1983

19. Santin AD, et al. Overexpression of HER-2/Neu in uterine papillary cancer. *Clin Cancer Res* 8: 1271-1279, 2002
20. Mittal KR, et al. Diffusely infiltrating adenocarcinoma of the endometrium: a subtype with poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 12: 754-758, 1988
21. Creasman WT, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60: 2035-2041, 1987.
22. Yurkovevsky Z, et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) 58-65
23. Farias Eisner G, et al. Validation of serum markers for detection of early and late stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:73.e1-5.
24. Akin O, et al. Imaging of uterine Cancer. *Radiologic Clinics of North America* 45 (2007) 167-182
25. Gjelsteen AC, et al. CT, MRI, PET, PET/CT, and ultrasound in the Evaluation of Obstetric and Gynecologic Patients. *Surg Clin N Am* 88 (2008) 361-390
26. Barnes MN, et al. Complete Surgical Staging of early endometrial adenocarcinoma: Optimizing patient outcomes. *Semin Radiat Oncol* 10: 3-7, 2000.
27. Grisby EW, et al. Results of therapy analysis of failures and prognostic factors for clinical and pathologic stage III adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 27: 44-57, 1987
28. NCCN Practice Guidelines in Oncology 2010. Endometrial Carcinoma.
29. Ambros RA, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 26: 1260-67, 1995
30. Zaino RJ, et al. Pathologic models to predict outcome for women, with endometrial adenocarcinoma: the importance of distinction between surgical stage and clinical stage. *Cancer* 77: 1151-1121, 1996
31. Greven KM, et al. Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 413-418, 1997
32. Lax SF, et al. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24:1201-1208, 2000
33. Taylor RR, et al. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 74:3-6, 1999
34. Scholten AN, et al. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer* 100: 764-772, 2004
35. Alkushi A, et al. Description of a novel system for grading for endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surgical Pathol* 29: 295-304, 2005

36. Scholten AN, et al. Long term outcome in endometrial carcinoma favors a two instead of a three tiered grading system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1067-1074, 2002
37. Sazuki C, et al. Prognostic significance of infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathol Int* 53: 495-500, 2003
38. Keys HM, 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* 92: 744-751, 2004
39. Creutzberg CL, et al. Outcome of high risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative Radiation Therapy in Endometrial carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 22: 1234-1241, 2004
40. Briet JM, et al. Lymphovascular space involvement: and independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96:799-804, 2005
41. Mariani A. et al. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 97:820-827, 2005
42. Mariani A, et al. Assesment of Prognostic Factors in Stage IIIA Endometrial Cancer. *Gynecology Oncology* 86, 38-44 (2002)
43. Creutzberg CL, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000;355 (9213): 1404-11
44. Scholten AN, et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005(Nov 1); 63: 834-8
45. Piver MS, et al. Prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1979;54:85-9
46. Aalders J, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-26
47. Sorbe BJ, et al. Postoperative vaginal irradiation with high dose rate after loading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:305-314
48. Kucera H, et al. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990;38:99-104.
49. Eltabback GH, et al. 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;38:373-380.

50. McLeod C, et al. High dose rate brachytherapy alone posthysterectomy for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1033-1039.
51. Weiss E, et al. Adjuvant vaginal high dose rate afterloading alone in endometrial carcinoma: patterns of relapse and side effects following low dose therapy. *Gynecol Oncol* 1998;71:72-76.
52. Petereit DG, et al. Outpatient vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:588-592
53. Alektiar KM, et al. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111-117
54. Berclaz G, et al. Lymphadenectomy in high risk endometrial carcinoma stage I and II: no more morbidity and no need for external pelvic radiation. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:332-328
55. Chadha M, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:103-107.
56. Ng TY, et al. Local recurrences in high risk node negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2000;79:490-494.
57. Anderson JM, et al. High dose rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:417-425.
58. Fanning J, et al. Long term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001;82:371-74.
59. Ng TY, et al. Postoperative vaginal vault brachytherapy for node negative stage II (occult) endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81:193-195.
60. Toubol E, et al. Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:81-97.
61. Horowitz NS, et al. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 235-240.
62. Rittenberg PV, et al. Stage II endometrial carcinoma limiting post operative radiotherapy to the vaginal vault in node negative tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:434-438.
63. Jolly S, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:887-892.
64. Solhjeim MC, et al. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical Stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1379-1384.
65. Roper B, et al. Ten Year data on 138 patient with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: No need for external beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:541-548.
66. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. *Lancet* 2009; 373: 137-46

67. Nout RA, 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
68. Adjuvant treatment with radiation +/- chemotherapy in early stage high risk endometrial cancer NSOG-EC-9501/EORTC 55991. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, vol. 25, No. 18S. *J Clin Oncol* 2007:5503
69. Lissoni MR, et al. Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy in high risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 2006 Aug 7; 95(3):266-71
70. De Marzi P, et al. Adjuvant treatment with concomitant radiotherapy and chemotherapy in high risk endometrial cancer: A clinical experience. *Gynecol Oncol* 116 (2010) 408–412
71. Dusenbery KE, et al. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2005 ; 635-643, 2005
72. Nelson G, et al. F FIGO Stage IIIC Endometrial Carcinoma with Metastases Confined to Pelvic Lymph Nodes: Analysis of Treatment Outcomes, Prognostic Variables, and Failure Patterns Following Adjuvant Radiation Therapy. *Gynecol Oncol* 75, 211-214, 1999
73. Mundt AJ, et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIC endometrial carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 50, No. 5, pp. 1154–1160, 2001
74. Sutton G, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 97 (2005) 755 – 763
75. Randall ME, et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 24:36-44, 2006.
76. Bruzzone M, et al. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III–IV endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 93 (2004) 345-352
77. Lupe k, et al. Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 114 (2009) 94-98