



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL  
U.M.A.I. HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

EXPERIENCIA DEL MANEJO ADYUVANTE EN EL CANCER DE  
ENDOMETRIO RIESGO INTERMEDIO E INTERMEDIO ALTO DE  
RECURRENCIA DURANTE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL DE  
ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

### TESIS

Que para obtener el grado de especialista en  
**Cirugía Oncológica Adultos**

### PRESENTA

Dr. Alvar José Macín Olguín

### ASESORES

Dr. Félix Quijano Castro

Dr. Rodolfo Tivas Ruiz



Ciudad de México.

Febrero 2018.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DR FELIX QUIJANO CASTRO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD**  
**IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**DR RODOLFO RIVAS RUIZ**  
**CENTRO DE ADIESTRAMIENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**IMSS CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**DR SAUL RODRIGUEZ RAMIREZ**  
**TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS**  
**IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**DR ALVAR JOSE VACIO OLGUÍN**  
**RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS**  
**IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**



## Contenido

Abreviaturas utilizadas.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PACIENTES Y MÉTODOS.....	13
Selección de pacientes.....	13
Tratamiento adyuvante.....	13
Seguimiento.....	13
MÉTODO ESTADÍSTICO.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

## Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación histológica del cáncer de endometrio.....	6
Tabla 2 Grupos de riesgo de recurrencia.....	8
Tabla 3 Etapificación cáncer de endometrio FIGO 2009.....	11
Tabla 4 Manejo adyuvante en cáncer de endometrio.....	12
Tabla 5 Nuevos grupos de riesgo de recurrencia para uso de terapia adyuvante ESMO 2016.....	12
Tabla 6 Características clinicopatológicas de las pacientes con riesgo intermedio e intermedio alto de recurrencia.....	15
Tabla 7 Características clinicopatológicas comparativas en los grupos analizados.....	16
Tabla 8 Análisis multivariado de acuerdo con el modelo de Cox.....	17
Tabla 9 Sobrevida media.....	18
Tabla 10 Sobrevida libre de recurrencia.....	19
Tabla 11 Características clinicopatológicas de las pacientes con recurrencia.....	20
Tabla 12 Sobrevida global en relación a recibir adyuvancia.....	20
Tabla 13 Recurrencia en relación a no recibir terapia adyuvante con radioterapia.....	21

### Abreviaturas utilizadas

PORTEC: Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (radioterapia posoperatoria en cáncer de endometrio).

GOG= Gynaecologic Oncology Group adjuvant radiation for intermediate – risk endometrial cancers (grupo de oncología ginecológica para radiación adyuvante en cáncer endometrial riesgo intermedio).

SEPAL= Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer (efecto en supervivencia de la linfadenectomía para-aortica en cáncer de endometrio).

ESMO= European Society for Medical Oncology (Sociedad europea de oncología médica).

ESGO= European Society of Gynaecological Oncology (Sociedad Europea de Ginecología Oncológica)

ESTRO= European Society of Radiotherapy and Oncology (Sociedad Europea de Radioterapia y oncología)

PET-CT= Tomografía por emisión de positrones

PIK3CA= Phosphatidylinositol 3-Kinase (cinasa 3 fosfatidilinositol).

FGFR2= Fibroblast growth factor receptor 2 (receptor 2 de factor de crecimiento fibroblástico).

FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics (federación internacional de ginecología y obstetricia)

ILV= Invasión del espacio linfovascular.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en países desarrollados y su prevalencia va en aumento. La enfermedad presenta en estadios tempranos sintomatología, por lo que se diagnostica en estadio I. Históricamente, el tratamiento estándar consiste en histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica, así como muestreo para aórtico (en caso de encontrar datos sospechosos de actividad tumoral) seguido de una terapia adyuvante basada en el reporte de patología<sup>1</sup>.

El manejo del cáncer de endometrio se ha convertido más complejo durante los últimos 5 – 10 años por múltiples razones: cambios en la clasificación histológica que afecta en manejo quirúrgico, terapias adyuvantes y pronóstico; cambios en las indicaciones y modalidades de la linfadenectomía; aumentar la terapia adyuvante basado en ensayos aleatorizados; y discrepancias entre clasificaciones usando factores de riesgo para recurrencia<sup>2,3</sup>.

### - Epidemiología y factores de riesgo

En 2012, se diagnosticaron cerca de 320 000 casos nuevos de cáncer endometrial. El cáncer de endometrio es la quinta causa más frecuente de cáncer en mujeres (4.8% de cáncer en mujeres), quienes tienen el riesgo acumulado de 1% de desarrollar la enfermedad a partir de los 75 años. Es la causa 14 de cáncer en términos de mortalidad (76 000 defunciones); el riesgo acumulado de muerte a la edad de 75 años es de 0.2%<sup>4</sup>.

Las mayores incidencias en 2012 están estimadas en Estados Unidos y Canadá (19.1 / 100 000), norte (12.9/100 000) y oeste de Europa (15.6/100 000). A pesar de que se piensa que el cáncer endometrial se presenta en el periodo postmenopáusico (en la sexta y séptima década de la vida), el 14% de los casos son diagnosticados en mujeres pre menopáusicas, 5% son menores de 40 años<sup>4</sup>.

Los principales factores de riesgo es la exposición de estrógenos endógenos y exógenos, asociación con obesidad, diabetes, menarca en edad temprana, nuliparidad, menopausia tardía, edad avanzada (> 55 años), y el uso de tamoxifeno. La relación entre la diabetes y el cáncer de endometrio es controversial. Los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel pueden tener un efecto en contra de la transformación maligna del endometrio<sup>5</sup>.

### - Patogénesis e histología / clasificaciones moleculares

En los últimos 30 años, el cáncer de endometrio se ha clasificado de una forma amplia en dos subtipos en base a las características histológicas, expresión de receptores hormonales y el grado (tabla 1). El subtipo más común de cáncer endometrial es el endometriode, de bajo grado, diploide, receptor de hormonal positivo, el cual tiene buen pronóstico. El cáncer de endometrio tipo II está descrito como un tumor no endometriode, de alto grado, aneuploide, mutación TP-53, receptor de hormonas negativo, que está asociado a un mayor riesgo de metástasis y cuenta con peor pronóstico<sup>6</sup>.

Tabla 1 Clasificación histológica del cáncer de endometrio

	Carcinoma de tipo 1	Carcinoma de tipo 2
Histología	Adenocarcinoma endometriode (grado 1, 2 o 3)	Adenocarcinoma seroso Adenocarcinoma de células claras Carcinosarcoma Siempre de alto grado
Epidemiología	80-90% de los cánceres del endometrio	10-20% de los cánceres del endometrio
Factores de riesgo	Hiperestrogenismo: obesidad, THS estrogénico, nuliparidad, SOP, tumores ováricos secretores de estrógenos	No hormonodependientes
Características moleculares	Mutación <i>PTEN</i> (50-60%) Inestabilidad de microsatélites (20-40%) Mutación <i>K-ras</i> (15-30%) Mutación $\beta$ -cateninas (20-40%)	Mutación <i>p53</i> (90%) Sobreexpresión de <i>HER2-Neu</i> (40-80%) y de <i>EGFR</i> Inactivación de <i>p16</i> (40%) Mutación de la E-cadherina (60-90%)
Fisiopatología	Hiperplasia atípica → carcinoma in situ → carcinoma invasivo	Mucosa atrófica con carcinoma seroso intraepitelial
Estadio en el momento del diagnóstico	Estadio I: 73% Estadio II: 11% Estadio III: 13% Estadio IV: 3%	Estadio I: 54% Estadio II: 8% Estadio III: 22% Estadio IV: 11%
Supervivencia a 5 años	Estadio I: 85-90% Estadio II: 70% Estadio III: 40-50% Estadio IV: 15-20%	Estadio I: 60% Estadio II: 50% Estadio III: 20% Estadio IV: 5-10%

THS: tratamiento hormonal sustitutivo; SOP: síndrome de ovarios poliquísticos; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; PTEN: homólogo de fosfatasa y tensina; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

Así mismo esta clasificación ha iniciado a incorporar algoritmos para toma de decisiones definiendo pacientes de alto riesgo, su valor pronóstico aún se ve limitado dado que el 20% del cáncer endometrial recurre, mientras que el 50% del no endometriode no lo hace. Adicionalmente 15 al 20% de los tumores endometriodes son lesiones de alto grado, y dividirlos en el modelo no está claro. El cáncer endometrial comprende un amplio rango de enfermedades con distintos aspectos genéticos, así como presentaciones genéticas.

Dentro del cáncer endometrial tipo I, la vía *PIK3CA* es la más frecuentemente alterada: las mutaciones están presentes en más del 90% de las lesiones. Mutaciones *KRAS* también son comunes (reportadas en cerca del 20% de los tumores) y el 12% de los tumores presentan la mutación *FGFR2*. EL cáncer endometrial tipo II incluyen un amplio rango de subtipos histológicos, cada uno mostrando distintas presentaciones moleculares y genómicas.

La enfermedad serosa comparte características genéticas con cáncer de mama triple negativo, basal y cáncer de ovario seroso de alto grado, sugiriendo oportunidades de tratamientos conjuntos. El cáncer endometrial de células claras semeja su contraparte en ovario, con inactivación de mutaciones en el gen de remodelación de cromatina *ARID1A* en el 20-40% de los casos y expresión universal de factor nuclear 1 beta del hepatocito.

El análisis del atlas del genoma del cáncer enfocándose a cáncer endometrial endometriode y seroso enfatiza la heterogeneidad de la enfermedad identificando distintos subgrupos moleculares: ultra mutación *POLE*, inestabilidad microsatelital hipermutada, estabilidad microsatelital con bajo número de copias, tipo seroso con alto número de copias<sup>6</sup>

## EVALUACIÓN

### - Presentación clínica y diagnóstico

La hemorragia uterina anormal (a veces asociada con secreción vaginal y la piometra) es el síntoma más frecuente del cáncer endometrial y se observa en aproximadamente 90% de los pacientes (generalmente durante la menopausia)<sup>7</sup>.

Pacientes con enfermedad avanzada podrían tener síntomas similares a los de cáncer avanzado de ovario, como el dolor abdominal o pélvico y distensión abdominal. La enfermedad puede ser diagnosticada sobre la base del muestreo del endometrio por medio de pipetas.

La información histológica de la biopsia endometrial es suficiente para la evaluación y planificación preoperatoria. Sin embargo, el muestreo puede ser imposible en algunas mujeres postmenopáusicas debido a la estenosis cervical. Cuando los hallazgos histológicos de una biopsia endometrial son insuficientes para confirmar el diagnóstico, se recomienda la dilatación cervical y el curetaje, aunque esta necesita de anestesia y se ha asociado con subestimación de la enfermedad<sup>8</sup>.

Una biopsia bajo histeroscopia sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico del cáncer de endometrio y produce una mayor precisión que la dilatación a ciegas con curetaje.

Así, la estrategia estándar para la investigación del sangrado uterino anormal es la ecografía pélvica con una biopsia endometrial en casos de aumento de espesor endometrial y una histeroscopia cuando el diagnóstico es incierto.

#### - **Estadificación preoperatoria**

El papel de la estadificación preoperatoria es establecer el riesgo de recurrencia, sobre la base principalmente de la evaluación de invasión miometrial y cervical, y metástasis en ganglio linfático, para definir el manejo quirúrgico. La resonancia magnética se considera la mejor técnica de imagen para el preoperatorio y tiene una alta concordancia interobservador. Algunos estudios sugieren que el ultrasonido transvaginal realizada por un radiólogo experimentado es similar a la de la resonancia magnética para la evaluación de invasión miometrial y cervical<sup>7</sup>.

La ecografía es menos costosa que la resonancia magnética pero no puede ser utilizado para evaluar el estado de los ganglios linfáticos. Si la resonancia magnética no está disponible, La tomografía puede utilizarse para determinar la enfermedad extrauterina (nodal y peritoneal).

En general, la mayor limitación de las técnicas de imagen es la detección de metástasis en ganglios linfáticos.

Varias series han subrayado la alta precisión de PET – CT 18-FDG en la detección de invasión miometrial y cervical y enfermedad metastásica ganglionar. Sin embargo, aunque su valor pronóstico ha sido demostrado para la fase avanzada del cáncer endometrial, su uso en estadificación preoperatoria en fases temprana de la enfermedad sigue siendo cuestionable<sup>6</sup>.

#### - **Clasificación estadística, pronóstico clínico y biológico Factores**

El objetivo principal de las clasificaciones de estadificación es definir grupos de pacientes con perspectivas similares para estandarizar el manejo y permitir la comparación de las estrategias terapéuticas. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y las clasificaciones TNM son las clasificaciones más utilizadas<sup>9</sup>.

Se basan en la estadificación quirúrgica e incluyen la evaluación del grado de invasión miometrial y la enfermedad metastásica local y distante – sobre todo factores pronósticos en el cáncer de endometrio.

Otros factores pronósticos no incluidos en la FIGO o TNM que se han identificado: tipo y grado histológico, edad del paciente, tamaño del tumor y afectación del espacio linfovascular<sup>10</sup>. Así, los sistemas de estratificación que han agregado estos factores pronósticos para definir los grupos de riesgo de recurrencia han avanzado y ahora se utilizan en todo el mundo para guiar la realización y diseño de ensayos clínicos. (Tabla 2)

Tabla 2 Grupos de riesgo de recurrencia

	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo intermedio alto	Riesgo alto
PORTEC 1	Adenocarcinoma endometrial Grado 1	Adenocarcinoma endometrial Estadio I Grado 1 invasión miometral menor al 50% Grado 2 con cualquier % de invasión Grado 2 con invasión miometrial menor a 50%	Edad > 60 años G 1 – 2 invasión miometrial > 50% Edad > 60 años G3 con invasión miometrial > 50%	Estadio III -IV Carcinoma seroso o células claras
GOG 99	Tipo endometriode Grado 1 o 2 confinado a endometrio Estadio IA	Edad < 50 años y < 2 factores de riesgo * Edad 50 – 69 años y < 1 factor de riesgo * Edad > 70 años sin factores de riesgo *	Cualquier edad con 3 factores de riesgo patológicos Edad 50 -69 años con > 2 factores de riesgo Edad > 60 años y > 1 factores de riesgo patológico	Estadio III – IV Carcinoma seroso o células claras
SEPAL	Estadio IA o IB endometriode sin invasión linfovascular	Estadio IA G3 adenocarcinoma endometriode Estadio IB G1-2 endometriode con invasión linfovascular Estadio IB G3 endometriode Estadio IC, II	-	Estadio III – IV, cualquier grado
ESMO	Estadio IA Grado 1 o 2 tipo endometriode	Estadio IA G3 endometriode Estadio IB G1-2 endometriode	-	Estadio IB G3 endometriode Enfermedad no endometriode cualquier estadio
ESMO Modificado	Estadio IA grado 1 o 2 tipo endometriode sin invasión linfovascular	Estadio IA G1 – 2 endometriode con invasión linfovascular Estadio IA G3 endometrioides sin invasión linfovascular Estadio IB G 1 – 2 endometriode sin invasión linfovascular	Estadio IA G3 tipo endometriode con invasión linfovascular Estadio IB G1 – 2 endometriode con invasión linfovascular Estadio IB g3 endometriode sin invasión linfovascular	Estadio IB G3 endometriode con invasión linfovascular Cualquier estadio enfermedad no endometriode
<p>PORTEC 1= Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. GOG= Gynaecologic Oncology Group adjuvant radiation for intermediate – risk endometrial cancers. SEPAL= Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer. ESMO= European Society for Medical Oncology.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Factores de riesgo: Grado 2 o 3 histológico, invasión linfovascular presente, invasión miometral del tercio externo.</li> </ul>				

Aunque Las variables básicas de estos sistemas de estratificación de riesgo son muy similares, la combinación de variables definitorias varía.

Debido a los límites de los métodos convencionales utilizados para la clasificación histológica de los subtipos de cáncer endometrial, se ha sugerido la incorporación de características moleculares y características genéticas para una mejor evaluación del pronóstico y factores pronósticos<sup>11</sup>.

Se han identificado nuevos marcadores pronósticos, tales como la stathmin o molécula L1 de adhesión de células (L1CAM), y mutaciones POLE han sido identificadas. Stathmin, un regulador de la dinámica de los microtúbulos, se cree que es un potencial biomarcador predictivo para la resistencia a los taxanos.

L1CAM se encontró que era un marcador de pronóstico negativo para el tipo I, estadio I del cáncer endometrial en un gran estudio (de 1021 pacientes) y supera los sistemas de estratificación de riesgo, los resultados fueron validados en un análisis combinado del PORTEC 1 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) y PORTEC 2; el análisis también demostró que L1CAM es un fuerte predictor de recaída a distancia.

#### - **Supervivencia**

El riesgo acumulado estimado de cáncer de endometrio es 0.96%; el riesgo correspondiente de mortalidad es de 0.23% y la incidencia de mortalidad es 0.24 – menor que la del cáncer de mama (0.32), cáncer de ovario (0.63) y cáncer cervicouterino (0.55)<sup>12</sup>.

La mayoría de los cánceres endometriales (75%) se diagnostican en una etapa temprana (FIGO estadios I o II): donde la supervivencia global a 5 años oscila entre 74% y 91%;, para FIGO etapa III, la supervivencia global a 5 años es de 57 – 66 %, y para la enfermedad FIGO IV es de 20 – 26%<sup>13</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años se estima en 90% en pacientes sin metástasis ganglionares, 60 – 70% en aquellos con metástasis ganglionares pélvicas, y 30 – 40% en aquellos con metástasis ganglionares paraaórticas. Sin embargo, una proporción grande de pacientes con cáncer endometrial mueren por otras condiciones de salud, ya que a menudo tienen varias comorbilidades.

La supervivencia depende de otros factores predictivos, como grado tumoral, edad, comorbilidades, diámetro del tumor, la puntuación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, la afectación del espacio linfovascular y complicaciones en el postoperatorio a los 30 días.

Entre los diversos nomogramas que predicen la supervivencia, dos han sido validados externamente. El primero que se publica consiste en cinco criterios simples (edad en el momento del diagnóstico, ganglios linfáticos negativos, estadio FIGO, grado histológico final y subtipo histológico). El segundo fue validado en pacientes asignados al azar en los ensayos PORTEC 1<sup>14</sup> y PORTEC 2<sup>1</sup>, y demostró que la edad, el grado del tumor, y la afectación del espacio linfovascular fueron altamente predictivo para todos los resultados.

### **CIRUGÍA**

#### - **Principios del tratamiento quirúrgico**

La histerectomía total y extirpación de ambas trompas y ovarios es el tratamiento estándar para la fase I endometrial y es eficaz en la mayoría de los casos. Las alternativas a la histerectomía primaria en mujeres que quieren preservar su fertilidad han sido exhaustivamente revisadas.

Histerectomía y la anexectomía se pueden realizar con técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia o cirugía asistida por robot), vía vaginal o por laparotomía. La seguridad de la laparoscopia se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y está asociada a estancias hospitalarias más cortas y menos complicaciones postoperatorias que la laparotomía. Las tasas de supervivencia son similares<sup>15</sup>.

Los abordajes laparoscópicos o robóticos deben ser evitados en casos de enfermedad maligna uterina voluminosa que podría necesitar morcelación, ya que la morcelación puede conducir al derrame tumoral, incrementando la recurrencia local o peritoneal y afectando así la supervivencia. A pesar de que la histerectomía total simple es suficiente para la mayoría de las mujeres, la histerectomía radical se realiza a veces en casos de invasión cervical gruesa o cuando existe incertidumbre sobre si el tumor primario es endocervical o endometrial en origen. La estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio incluye una evaluación cuidadosa de la superficie peritoneal. Las biopsias omental y peritoneal son comúnmente realizadas en una enfermedad de alto riesgo.

#### - **Linfadenectomía y biopsia de ganglio centinela**

La valoración quirúrgica de los ganglios linfáticos en la cirugía primaria sigue siendo una de las más variadas en todo el mundo, rangos desde la no evaluación de ganglios, mapeo del ganglio centinela, hasta la linfadenectomía completa pélvica y aórtica hasta los vasos renales. La mayoría de los médicos están de acuerdo en que la extirpación o biopsia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño en las regiones pélvica o paraaórtica para excluir la enfermedad metastásica nodal.

La disección nodal pélvica y la evaluación patológica continúan siendo aspectos importantes de la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio en estadio I, que puede basarse en criterios preoperatorios tales como grado histológico, hallazgos en resonancia magnética o en la histología intraoperatoria.

La valoración de los ganglios paraaórticos desde las regiones intramesentérica e infrarrenal también se realiza para los tumores de alto riesgo, como lesiones con invasión profunda, endometrioides de alto grado y enfermedad tipo II.

La extensión de la linfadenectomía varía enormemente entre los centros. Sin embargo, no hay ventaja en la supervivencia que se haya asociado con la linfadenectomía en ensayos prospectivos, aleatorizados. Además, entre el 8% y el 50% de los pacientes desarrollaron linfedema en las extremidades, dependiendo del número de ganglios eliminados, grado de linfadenectomía y uso de tratamiento adyuvante. La mayoría de la evidencia retrospectiva disponible sugiere una ventaja de supervivencia en la linfadenectomía en una serie histórica de pacientes y contrasta fuertemente con los hallazgos en ensayos prospectivos aleatorizados.

Los cánceres endometriales de tipo II representan del 10 al 15% del total, pero causan el 40% de las muertes por la alta incidencia de enfermedad extrauterina asociada, especialmente las metástasis de ganglios linfáticos. El manejo quirúrgico incluye histerectomía con salpingo ooforectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía y biopsias peritoneales<sup>16</sup>.

#### - **Histología del cuerpo uterino**

Eltabbakh y colaboradores subrayaron el riesgo de la subestimación del grado de cáncer endometrial basado en muestras de biopsia: un tercio de los cánceres endometriales diagnosticados como estadio I fueron aumentados de estadio en la histología final. Frumovitz y colaboradores además reportaron discrepancias entre la clasificación histológica preoperatoria versus postoperatoria en el 27% de los casos.

Durante los últimos 5 – 7 años, el mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela ha surgido como un enfoque para etapificación quirúrgica. La aplicación de colorantes y coloides radiomarcados con tecnecio 99 directamente en el cuello uterino, es cada vez más validado para mapeo del cáncer uterino. Varios colorantes están disponibles (azul isosulfan al 1% y azul de metileno al 1%, azul patente 2.5% de sodio). El verde de indocianina actualmente se está evaluando como una alternativa que hace necesario el uso de una cámara de infrarrojo para localizar ganglios y conseguir una elevada tasa de detección. Otra ventaja del ganglio centinela en el mapeo del cáncer de endometrio es que la enfermedad metastásica de bajo volumen se puede detectar en el ganglio linfático centinela para mejorar la estadificación patológica<sup>11</sup>.

#### - **Cirugía re etapificadora**

El cáncer de endometrio de bajo riesgo puede ser diagnosticada sólo después del reporte de patología definitivo. Cuando esta información está disponible, varios criterios pueden ser usados para predecir el riesgo de metástasis ganglionares pélvicas y guiar al médico en cuanto a si es necesaria la cirugía re etapificadora. La decisión de regresar al quirófano para la cirugía secundaria está basada por lo general en factores uterinos, los hallazgos de imagen postoperatorios, y las comorbilidades junto con la edad del paciente<sup>11</sup>.

### **EL TRATAMIENTO ADYUVANTE**

#### ***Radioterapia***

Alrededor del 55% de los pacientes con cáncer de endometrio tiene enfermedad confinada al útero con características de bajo riesgo y son tratadas con cirugía solamente, lo que se asocia con un 95% probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años<sup>17</sup>.

En un ensayo noruego, 540 pacientes con cáncer de endometrio en estadio clínico I que recibieron braquiterapia vaginal después de la cirugía fueron asignados al azar a radioterapia externa u observación. Aunque las tasas

de recaída fueron vaginales y pélvicas significativamente menores en el grupo de radioterapia externa que en el de observación, las tasas de supervivencia fueron similares<sup>18</sup>.

Sin embargo, los pacientes con tumores grado 3 histológico, con invasión miometrial profunda (> 50%) tienden a lograr un mejor control local y mejor sobrevida con radioterapia externa en comparación con el grupo observacional<sup>18</sup>.

La radioterapia externa después de cirugía fue comparada en los ensayos PORTEC 1 (n= 714), ASTEC/EN5 (N= 905), Grupo de oncología ginecológica (GOG) 99 (n= 392), E55C / EN5 el 56 y el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) 99 (n = 392).

Estas pruebas y el metaanálisis Cochrane mostraron una reducción significativa en el riesgo de recaída vaginal y pélvica con radioterapia externa en comparación con observación (14% vs 4% en PORTEC 1, p <0.001), pero la supervivencia global no fue significativamente diferente entre grupos. El metaanálisis de Cochrane no mostró una ventaja en la supervivencia de la radioterapia externa adyuvante para la etapa I de riesgo alto del cáncer endometrial, pero el metaanálisis de este subgrupo tuvo poca potencia y también incluía a las mujeres de riesgo intermedio alto riesgo<sup>19,20</sup>.

Sobre la base de estos ensayos, el uso de la terapia de radiación fue restringida a pacientes con características de riesgo intermedio alto como se definen en los ensayos de PORTEC 1 y GOG99. En el ensayo PORTEC 2 la braquiterapia vaginal y radioterapia de haz externo se compararon en 427 pacientes con cáncer endometrial riesgo intermedio alto, la tasa de recurrencia vaginal a 5 años fue menos de 2% en ambos grupos. La mayor parte de las recidivas pélvicas (5% en el grupo de braquiterapia vaginal vs 2% en el grupo de radioterapia de haz externo; p = 0 · 17) se asociaron con enfermedad metastásica a distancia. La tasa de metástasis a distancia o la supervivencia no difirió significativamente entre los grupos<sup>21</sup>.

En vista de los buenos índices de control vaginal sin mayores efectos tóxicos, la braquiterapia vaginal es el tratamiento estándar adyuvante para los pacientes con cáncer de endometrio con riesgo intermedio alto estadio I FIGO 2009. No obstante, una compensación existe entre la espera vigilante (con un 20% de riesgo recurrencia) y un tratamiento simple y eficaz con la misma calidad a largo plazo de la vida. La mayoría de los pacientes tratamiento preferido, incluso a un nivel de beneficios 5%. En el ensayo aleatorio PORTEC 4, que está en marcha, se está investigando el efecto y resultados de la espera vigilante comparado con la braquiterapia vaginal<sup>22</sup>.

Actualmente las guías de la red nacional de comprensión del cáncer (NCCN) tienen un algoritmo terapéutico en manejo adyuvante, posterior a cirugía estadificadora. Se sugiere manejo adyuvante en estadio I cuando se cuenta con factores de riesgo. Se utiliza la clasificación de la federación internacional de ginecología (FIGO) realizada en 2009.

Tabla 3 Etapificación cáncer de endometrio FIGO 2009

<b>Cáncer endometrial</b>	
<b>Estadio I</b>	<b>Tumor confinado al cuerpo uterino</b>
IA	No o menos del 50% de invasión al miometrio
IB	Invasión igual o mayor al 50% del miometrio
<b>Estadio II</b>	<b>Tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero</b>
<b>Estadio III</b>	<b>Diseminación local y/o regional del tumor</b>
IIIA	Tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o anexos
IIIB	Involucro vaginal y/o parametrios
IIIC	Metástasis a pelvis y/o ganglios linfáticos para aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
<b>Estadio IV</b>	<b>Tumor invade vejiga y/o mucosa intestinal, y/o metástasis a distancia</b>
IVA	Invasión de tumor a vejiga y/o mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y/o ganglios linfáticos inguinales

Una vez obtenido el estadios de forma quirúrgica se utiliza el algoritmo de NCCN para valorar la terapia adyuvante, definiendo por características histopatológicas distintas terapias adyuvantes<sup>6</sup>.

Tabla 4 Manejo adyuvante en cáncer de endometrio

Hallazgos clínicos		Factores de riesgo adversos	Grado histológico / Tratamiento adyuvante		
			G1	G2	G3
Estadificación quirúrgica: Estadio I	Estadio IA (<50% invasión miometral)	Ausentes	Observación	Observación o braquiterapia vaginal	Observación o braquiterapia vaginal
		Presentes	Observación o braquiterapia vaginal	Observación o Braquiterapia vaginal y/o Teleterapia	Observación o Braquiterapia vaginal y/o Teleterapia
	Estadio IB (≥ 50% invasión miometral)	Ausentes	Observación o braquiterapia vaginal	Observación o braquiterapia vaginal	Braquiterapia vaginal y/o Teleterapia u Observación
		Presentes	Observación o Braquiterapia vaginal y/o Teleterapia	Observación o Braquiterapia vaginal y/o Teleterapia	Teleterapia y/o braquiterapia vaginal +/- terapia sistémica

Para determinar los factores de riesgo asociados así como los grupos de riesgo se publica en enero de 2016 el consenso realizado por la Sociedad Europea del Estudio de Cáncer (ESMO), la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) y la Sociedad Europea de Radioterapia y oncología (ESTRO), dividiendo a los pacientes con cáncer endometrial en los siguientes grupos de riesgo para recurrencia<sup>24</sup>:

Tabla 5 Nuevos grupos de riesgo de recurrencia para uso de terapia adyuvante ESMO 2016

Nuevos grupos de riesgo de recurrencia para uso de terapia adyuvante	
Grupo de riesgo	Descripción
Bajo	Estadio I endometrioide, grado 1 – 2, ILV ausente
Intermedio	Estadio I endometrioide, grado 1 – 2, más de 50% de invasión miometral, ILV ausente
Intermedio – alto	Estadio I endometrioide, grado 3, menos de 50% de invasión miometral, sin importar la ILV.
	Estadio I endometrioide, grado 1 – 2, ILV presente, sin importar el grado de invasión
Alto	Estadio I endometrioide, grado 3, más del 50% invasión miometral, sin importar ILV
	Estadio II
	Estadio III endometrioide, enfermedad no residual
	Histología no endometrioide (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma)
Avanzado	Estadio III, enfermedad residual y estadio IVA
Metastásico	Estadio IVB
Estadificación utilizada FIGO 2009. ILV: invasión al espacio linfovascular.	

El enfoque de discusión actual se define en el grupo de riesgo de recurrencia intermedio e intermedio alto, dado que la serie de estudios quiere determinar el beneficio de la terapia adyuvante. Las guías ESMO 2016 recomienda uso de braquiterapia vaginal en paciente con riesgo intermedio, así como braquiterapia vaginal +/- teleterapia pélvica en riesgo intermedio alto<sup>24</sup>.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Selección de pacientes

Este estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo registro un total de 37 pacientes en un periodo de enero 2012 a diciembre de 2016. Las pacientes fueron tratadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio con características de riesgo intermedio e intermedio alto de recurrencia según las guías ESMO 2016.

### Tratamiento adyuvante

Las pacientes incluidas en el estudio fueron valoradas por el servicio de Radiooncología para inicio de terapia adyuvante, la cual se clasifico en teleterapia pélvica, braquiterapia y teleterapia + braquiterapia, existe un grupo de pacientes que no fueron candidatas a tratamiento por criterios clínicos.

### Seguimiento

Posterior al tratamiento otorgado las pacientes fueron evaluadas en la consulta cada 3 meses durante los primeros 2 años con examen físico y tomografía semestral. Cada 6 meses en el tercer año, y a partir del cuarto año seguimiento anual.

## MÉTODO ESTADÍSTICO

Los criterios utilizados para valorar terapia adyuvante son estado funcional (ECOG menor o igual a 2), profundidad de invasión miometrial, grado histológico, invasión linfovascular.

Las variables categóricas basales muestran las frecuencias de la población de estudio. La prueba de chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher fueron usada según tendencia para comparar variables categóricas.

La recurrencia se midió a partir de la fecha de cirugía hasta la primera fecha de recaída de la enfermedad. La supervivencia global se midió a partir de la fecha de finalización de adyuvancia hasta la fecha de fallecimiento o último seguimiento. El tiempo fue medido en meses.

Se utilizó el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de presentar recurrencia o mantener supervivencia incluyendo los factores: índice de masa corporal (sobrepeso y obesidad), comorbilidad presente, profundidad de invasión miometrial mayor a 50%, grado 3 histológico, invasión linfovascular presente, adyuvancia ausente. Los resultados fueron expresados como cociente de riesgo (por sus siglas en inglés HR) con sus intervalos de confianza 95% (IC 95%) y valores de p correspondientes.

Las curvas de recurrencia y supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan Meyer y se empleó la prueba de rangos logarítmicos para comparar las diferencias en ambas cohortes, el modelo de riesgo proporcional de cox se llevó a cabo para evaluar la influencia relativa de los factores predictivos y la prueba de rangos logarítmicos se realizó para comparar los grupos. En ambos métodos se estimó la razón de riesgos (HR) con IC 95% y valores de p correspondientes. En el modelo de Cox las siguientes covariables fueron predefinidas: edad (< 60 años vs > 60 años), índice de masa corporal (bajo / normal vs sobrepeso / obesidad), comorbilidad (ausente vs presente), profundidad de invasión miometrial (menor del 50% vs mayor del 50%), grado histológico (bajo e intermedio vs alto grado), adyuvancia (presente vs ausente).

Todos los valores fueron de dos colas con un nivel de significación de 5% y un poder de 80%. Los análisis estadísticos fueron realizados en el software estadístico denominado SPSS versión 15 (SPSS Inc. Chicago IL.)

## RESULTADOS

Encontramos a 37 pacientes, con mediana de edad de 65 años (límites 38 a 82 años). De acuerdo a los criterios ESMO 2016 tenemos a 10 pacientes con riesgo intermedio (27.1%) y 27 con riesgo intermedio alto (72.9%), la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante 32 (86.5%).

*Tabla 6 Características clinicopatológicas de las pacientes con riesgo intermedio e intermedio alto de recurrencia*

Variable	Valor	N (37)	%
Edad	Menor de 60 años	13	35.13
	Mayor de 60 años	24	64.87
ECOG	0	18	48.70
	1	17	45.90
	2	2	5.40
Comorbilidad	Ninguna	12	32.43
	Intestino irritable	17	45.96
	Diabetes mellitus 2	10	27.02
	Hipertensión arterial sistémica	13	35.14
	Otras***	6	16.21
Etapa clínica	IA	10	27.03
	IB	27	72.97
Grado Histológico	1	4	10.81
	2	28	75.67
	3	5	13.52
Invasión linfovascular	Presente	21	56.76
	Ausente	16	43.24
Índice de masa corporal	Normal	9	24.32
	Sobrepeso	18	48.65
	Obesidad	10	27.03
Tipo de adyuvancia	Braquiterapia	8	21.62
	Teleterapia	8	21.62
	Teleterapia + braquiterapia	16	43.24
	Ninguna	5	13.52
	Otras comorbilidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1), glaucoma (1), nefropatía (1), esclerosis múltiple (1), trastorno bipolar (1), síndrome de Lynch (1).		

De las 5 pacientes que no recibieron adyuvancia las causas fueron 4 (80%) por mal estado funcional (ECOG > 2) y 1 (20%) porque la paciente no acepta.

Las características clinicopatológicas de ambas cohortes fueron similares como se muestra en la tabla 2.

*Tabla 7 Características clinicopatológicas comparativas en los grupos analizados*

<b>VARIABLE</b>	<b>NO ADY N=5 (%)</b>	<b>ADY N=32(%)</b>	<b>P*</b>
MENOR 60 A	2 (40%)	11 (34.4)	1
MAYOR 60 A	3 (60%)	21 (65.6%)	
ECOG 0	3 (60%)	15 (46.9%)	0.66
ECOG 1 y 2	2 (40%)	17 (53.1%)	
IMC BAJO O NORMAL	3 (60%)	6 (18.8%)	0.08
IMC SOBREPESO U OBESIDAD	2 (40%)	26 (81.3%)	
COMORBILIDAD NO	2 (40%)	11 (34.4%)	1
COMORBILIDAD SI	3 (60%)	21 (65.6%)	
ESTADIO IA	2 (40%)	8 (25%)	0.59
ESTADIO IB	3 (60%)	24 (75%)	
GRADO 1 Y 2	5 (100%)	27 (84.4%)	1
GRADO 3	0 (0%)	5 (15.6%)	
INVASION LINFOVASCULAR (-)	1 (20%)	15 (46.9%)	0.36
INVASION LINFOVASCULAR (+)	4 (80%)	17 (53.1%)	
RECURRENCIA SI	3 (60%)	3 (9.4%)	0.02
RECURRENCIA NO	2 (40%)	29 (90.6%)	
SOBREVIDA NO	1 (20%)	2 (6.3%)	0.36
SOBREVIDA SI	4 (80%)	30 (93.8%)	
* prueba exacta de Fisher			

Análisis multivariado.

Los factores predictivos fueron previamente predefinidos. De los cuales, solo un factor parecer ser independiente para la recurrencia, la presencia de adyuvancia.

El análisis multivariado de Cox afirmo que el hecho de que la paciente no haya recibido adyuvancia aumenta la presencia de recurrencia HR 7.05 (IC 95%, 1.11 – 44.61, p 0.03), sin impactar en la sobrevida HR 0.9 (ic 95%, 0.31 – 2.58, p 0.84). En cambio, no hubo diferencia significativa con respecto a profundidad de invasión miometrial, grado histológico, comorbilidades presentes, invasión linfovascular.

*Tabla 8 Análisis multivariado de acuerdo con el modelo de Cox*

VARIABLE	n	RECURRENCIA			SOBREVIDA		
		HR	IC 95 %	P	HR	IC 95 %	P
Menor de 60 años	13	1			1		
Mayor 60 años	24	7.1	(0.73 - 69.47)	0.08	1.16	(0.55 - 2.44)	0.68
ECOG 0	18	1			1		
ECOG 1 y 2	19	1.88	(0.31 - 11.43)	0.49	0.89	(0.44 - 1.77)	0.74
IMC (bajo o normal)	9	1			1		
IMC (sobrepeso u obesidad)	28	1.8	(0.31 - 11.34)	0.49	0.8	(0.34 - 1.85)	0.6
Comorbilidad ausente	13	1			1		
Comorbilidad presente	24	1.25	(0.20 - 7.72)	0.8	0.97	(0.46 - 2.01)	0.93
Estadio IA	10	1			1		
Estadio IB	27	0.62	(0.07 - 5.63)	0.67	0.93	(0.43 - 2.02)	0.86
Grado 1 y 2	32	1			1		
Grado 3	5	0.32	(0.02 - 3.58)	0.35	1.03	(0.35 - 2.95)	0.95
Invasión linfovascular ausente	16	1			1		
Invasión linfovascular presente	21	0.44	(0.04 - 4.06)	0.47	1.57	(0.78 - 3.14)	0.19
Adyuvancia presente	32	1			1		
Adyuvancia ausente	5	7.05	(1.11 - 44.61)	0.03	0.9	(0.31 - 2.58)	0.84

Mediana de seguimiento: 17 meses (limites 2 a 84 meses), del grupo que recibió adyuvancia 3 pacientes presentaron recurrencia (9.4%) y del grupo que no recibió adyuvancia 3 presentaron recurrencia (60%), la mortalidad en los dos grupos fueron 1 en el grupo que no recibió adyuvancia (20%) y 2 (6.3%) para el grupo que recibió adyuvancia.

## DISCUSIÓN

Dentro del hospital de Oncología se atendieron en el periodo de 5 años a 264 paciente con diagnostico de cáncer de endometrio, encontrando a 10 pacientes (3.78%) con riesgo intermedio y a 27 pacientes (10.23%) con riesgo intermedio alto de recurrencia según criterios ESMO 2016, las cuales se había realizado ya el tratamiento quirúrgico para etapificación adecuada.

Por cumplir dichos criterios se valoro la adyuvancia en el servicio de Radiooncología, otorgando así tratamiento a 32 pacientes (86.5%) y 5 pacientes (13.5%) no se otorgó tratamiento.

De las distintas modalidades de tratamiento encontramos la siguiente distribución: braquiterapia 8 pacientes (25%), telerapia 8 pacientes (25%) y teleterapia mas braquiterapia en 16 pacientes (50%).

Se obtuvieron como sobrevida media de las pacientes de forma global 73 meses (rango de 61 a 84 meses), con sobrevida libre de recurrencia media de 25 meses (rango de 18 a 33 meses) con respecto a las pacientes que se documentó enfermedad posterior a tratamiento.

Tabla 9 Sobrevida media

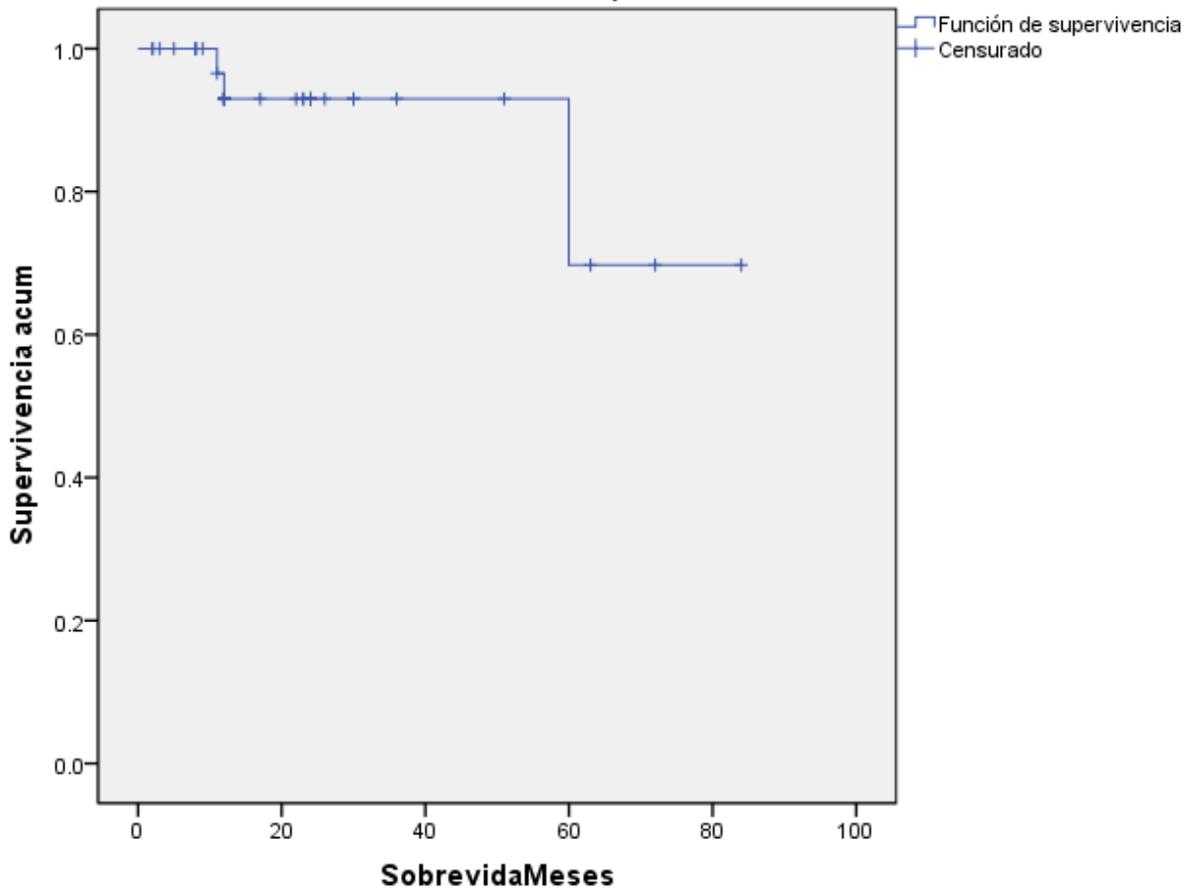
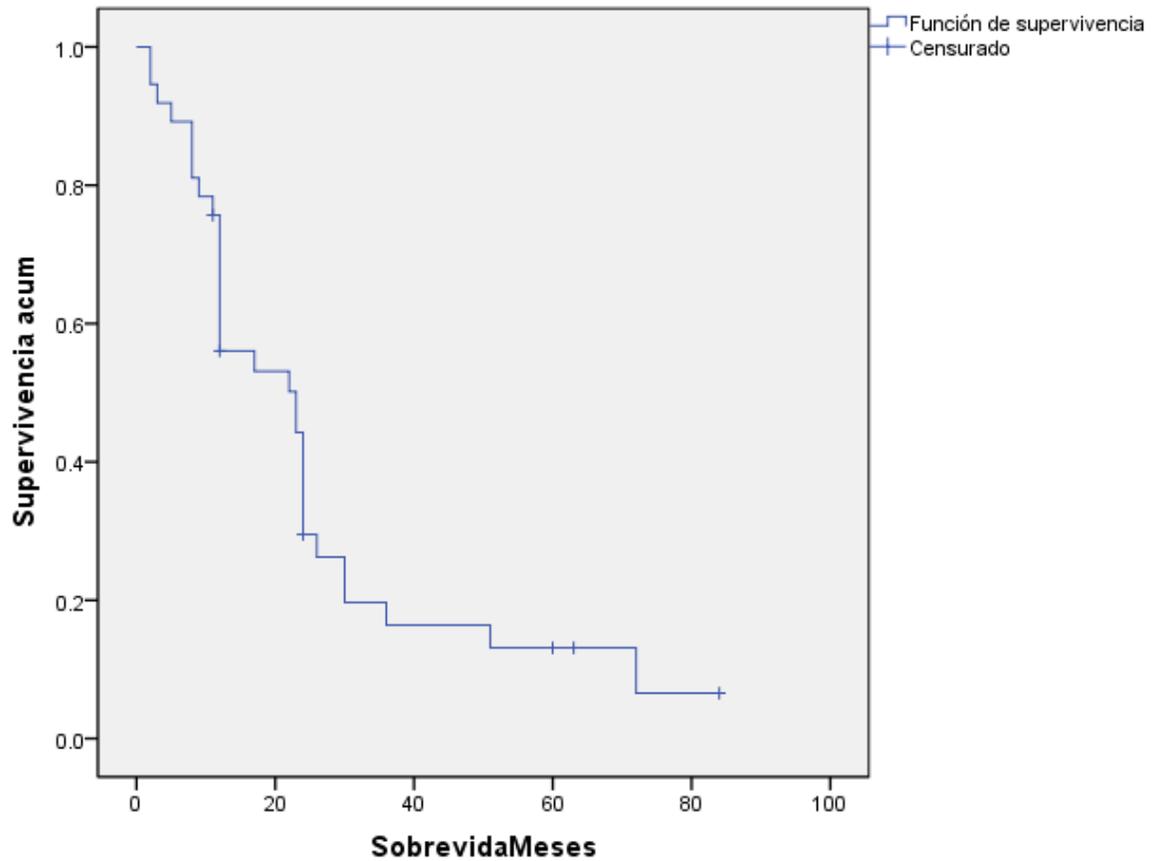


Tabla 10 Sobrevida libre de recurrencia



Se documento recurrencia en 6 de las 37 pacientes (16.2%). Las características de las pacientes son las siguientes, 3 (50%) recibieron adyuvancia, 2 con teleterapia más braquiterapia y 1 con teleterapia, de las 3 pacientes que no recibieron adyuvancia la causa fue mal estado general (ECOG mayor a 2).

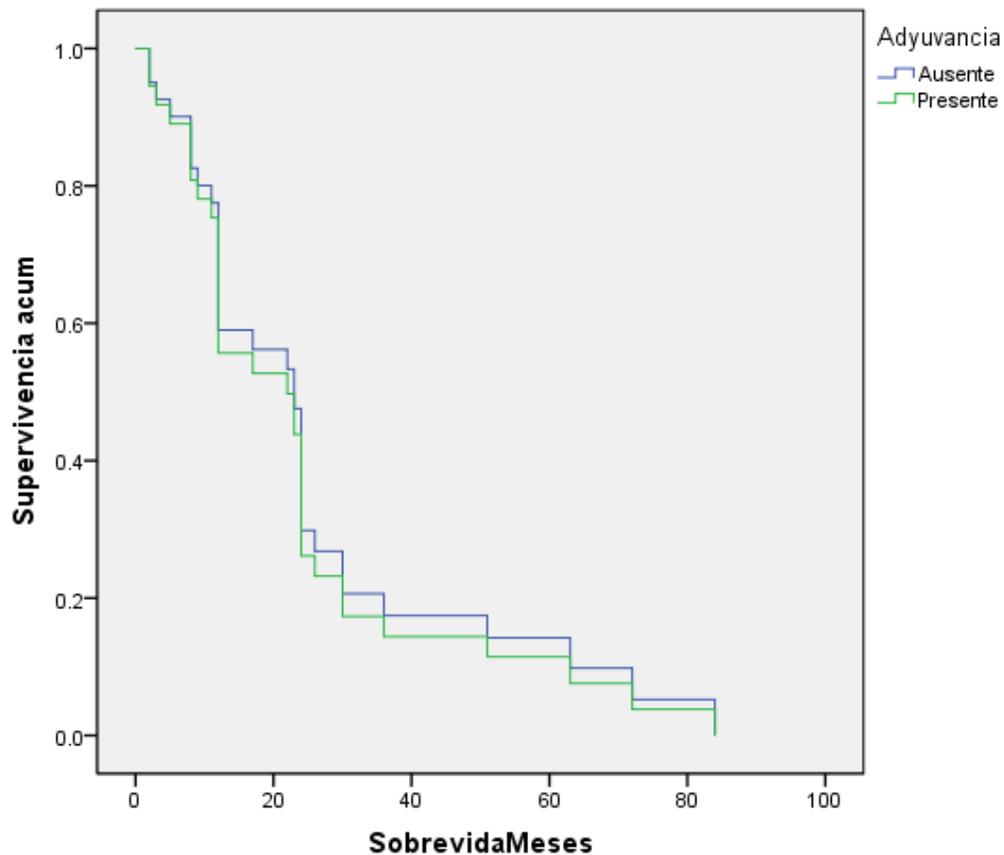
Tabla 11 Características clinicopatológicas de las pacientes con recurrencia

Edad	Estadio Clínico	Grado Histológico	Invasión linfovascular	Índice de masa corporal	Recibió adyuvancia	Sitio de recurrencia	Sobrevivencia
46	IB	2	Ausente	Sobrepeso	BQT + EBRT	Vagina	no
80	IB	3	Presente	Sobrepeso	Teleterapia	Peritoneal	no
70	IA	1	Presente	Normal	BQT + EBRT	Vagina	Si
56	IB	1	Presente	Normal	No	Peritoneal	no
44	IA	2	Presente	Normal	No	Vagina	Si
65	IB	2	Presente	Sobrepeso	No	Pélvica	Si

Iniciamos el análisis con respecto a dos grupos, el grupo que recibe adyuvancia contrastado con el que no recibe, las características demográficas son similares en los dos grupos, demostrado en la Tabla 1. Dentro del análisis multivariado se analizan las variables que se han descrito que modifican el pronóstico en la enfermedad (invasión linfovascular, grado histológico, profundidad miometrial) sin embargo en nuestro estudio no hay un impacto tanto en la supervivencia ni recurrencia.

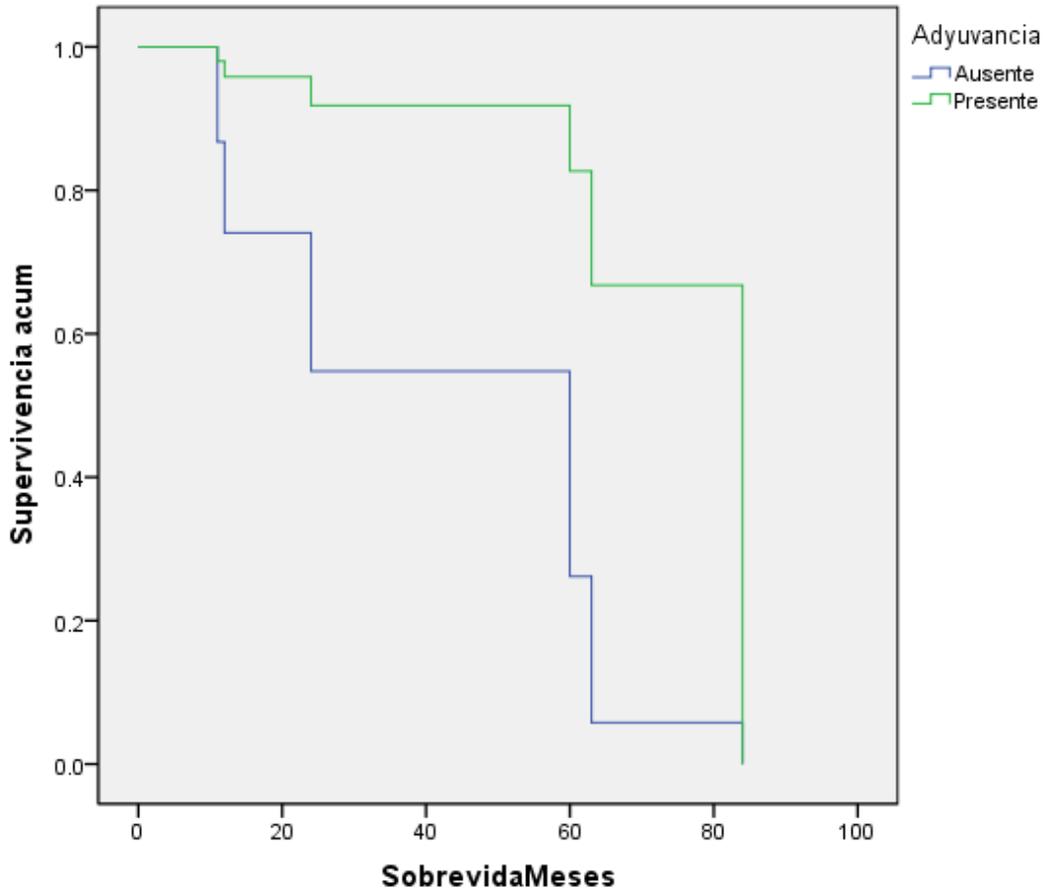
Inicialmente se valoró la supervivencia en ambos grupos en el tiempo de seguimiento de 5 años, sin encontrar una diferencia significativa HR 0.9 (IC 95% (0.31 – 2.58) p – 0.84) entre recibir o no la terapia adyuvante.

Tabla 12 Supervivencia global en relación a recibir adyuvancia



Posteriormente, dentro del análisis multivariado observamos que dentro de la recurrencia encontramos como factor estadísticamente significativo de riesgo el no recibir terapia adyuvante con radioterapia HR 7.05 (IC 95% (1.11 – 44.61)  $p = 0.03$ ).

Tabla 13 Recurrencia en relación a no recibir terapia adyuvante con radioterapia



## CONCLUSIONES

El cáncer de endometrio es la principal causa de cáncer ginecológico en países desarrollados. Dada la presentación clínica de la enfermedad se logra un diagnóstico en etapas tempranas.

El 67% de las pacientes con dicho diagnóstico son tratadas mediante cirugía sin requerir terapia adyuvante. Se han generado modelos para determinar el riesgo de recurrencia, el utilizado en este estudio es el generado por la ESMO en el año 2016, el grupo de interés es el riesgo intermedio e intermedio alto dado que es el grupo donde se debe de valorar el otorgar terapia adyuvante.

Observamos en nuestro estudio a 37 pacientes en dicho grupo de riesgo tratadas en esta unidad, las cuales fueron valoradas para terapia adyuvante, no siendo candidatas 5 por dos causas específicas (no aceptación por parte de la paciente y por mal estado funcional).

Los grupos analizados son similares de forma demográfica. No se observa diferencias entre los distintos grupos que recibieron adyuvancia en las distintas modalidades con respecto a sobrevida, pero sin encontramos un riesgo elevado en recurrencia en las pacientes que no recibieron adyuvancia, lo cual comprueba lo descrito en las guías internacionales.

Dado el número de pacientes analizados no se puede realizar un análisis estadístico adecuado con respecto a las distintas modalidades de adyuvancia con radioterapia que se otorgan en nuestra unidad, el objetivo es continuar con dicha investigación para arrojar resultados en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. RA Nout, VT Smit, H Putter, 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.
2. CL Creutzberg, WL Van Putten, PC Kope. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. *The Lancet* 2000, 355: 1404 – 1411.
3. V Gupta, M McGunigal, MP-Hayes, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with improved overall survival in high-intermediate risk stage I endometrial cancer: A national cancer data base analysis. *Gynecologic Oncology* 2017; 144: 119–124.
4. NA Latif, A Haggerty, S Jean. Adjuvant Therapy in Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review of the Evidence, Guidelines, and Clinical Practice in the U.S. *The Oncologist* 2014; 19: 645–653.
5. A Gadducci, C Greco. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011. 78: 79–91.
6. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Uterine Neoplasm. Version 2. 2017.
7. R Kupets, ON Toronto, L Tien, et al. The Role of Adjuvant Therapy in Endometrial Cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(4):375–376.
8. L Jutzi, P Hoskins, P Lim. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2013; 131: 581–585
9. MM Harkenrider, W Adams, AM Block. Improved overall survival with adjuvant radiotherapy for high-intermediate and high risk Stage I endometrial cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2017; 122: 452–457
10. C Lavazzo, LD Gkegkes, N Vrachnis. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: Possible etiologic pathways and management options. *Maturitas* 2014; 78: 155–159
11. Z Gong-yi, W Ling-ying, L Bin, et al. Retrospective analysis of prognostic variables and clinical outcomes in surgically staged intermediate risk endometrial carcinoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 169: 309–316.
12. JR Robbins, R Yechieli, B Laser. Is time to recurrence after hysterectomy predictive of survival in patients with early stage endometrial carcinoma? *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 38–42.
13. MA Elshaikh, S Vance, JS Suri. Improved Survival Endpoints With Adjuvant Radiation Treatment in Patients With High-Risk Early-Stage Endometrial Carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 88 (2): 351 – 356.
14. CL Creutzberg, RA Nout, ML Lybeert. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized portec-1 trial for endometrial carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 81 (4); 631- 638.
15. CL Creutzberg, LJ Van Putten, CC Wa'rla'm-Rodenhuis. 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* 2004; 22:1234-1241.
16. B Jerezek-Fossa, A Badzio, J Jassem. Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 285–294.
17. RR Barakat, G Lev, AJ Hummer. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: A change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gynecologic Oncology* 2007; 105: 150–156.
18. AJ Abeler, P Kolstad, M Onsrud. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419–27.
19. DE Cohn, WK Huh, JM Fowler. Cost-Effectiveness Analysis of Strategies for the Surgical Management of Grade 1 Endometrial Adenocarcinoma. *Obstetrics & gynecology* 2007; 109 (6): 1388 – 1395.
20. IL Ataha, E. Ozyar, F. Yildiz. Vaginal high dose rate brachytherapy alone in patients with intermediate-to high-risk stage I endometrial carcinoma after radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 10: 1 – 6.
21. A Obermair, R Cheuk, SC Pak. Disease-free survival after vaginal vault brachytherapy versus observation for patients with node-negative intermediate-risk endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 2008; 110: 280–285.
22. LL Lin, DG Mutch, JS Rader. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2007; 06: 215–220.
23. N.Colombo, C Creutzberg, F Amant. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: 16–41.
24. Lin A., Abu-Isa E., Griffith KA. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008; 3: 648.