



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



TITULO:

MORBILIDAD CRONICA EN PACIENTES CON CANCER DE ENDOMETRIO RIESGO INTERMEDIO ALTO, QUE RECIBIERON RADIOTERAPIA ADYUVANTE.
“EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI”

Alumno: Dra. Dharely Raquel Cid Sánchez, curso de especialización en Radio Oncología directa.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE RADIO ONCÓLOGO

TESISTA:

DRA. DHARELY RAQUEL CID SANCHEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE RADIO ONCOLOGIA UMAE HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI.

Correo electrónico: dhare227@gmail.com

Cel: 0445559062257

Matricula: 98376788

ASESORES:

Odilón Félix Quijano Castro, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. 55 11969400 Correo electrónico.- felix.quijano5@gmail.com Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06720 (UMAE Oncología División de Educación en Salud)

Dr. Rodolfo Rivas-Ruiz rivasrodolfo@gmail.com 5554188772. Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06720 (Unidad de Congresos, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica)

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2018



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.



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE RADIO ONCOLOGIA**

DR. JESUS ARMANDO FELIX LEYVA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE RADIO ONCOLOGIA H. DE ONCOLOGIA
CMN SIGLO XXI

DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO
INVESTIGADOR RESPONSABLE
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. RODOLFO RIVAS RUIZ
ASESOR METODOLOGICO
CENTRO DE ADIESTRAMIENTO EN
INVESTIGACION CLINICA.
CMN SIGLO XXI

DRA. PATRICIA PEREZ MARTINEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **16/11/2017**

M.C. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MORBILIDAD CRONICA EN PACIENTES CON CANCER DE ENDOMETRIO RIESGO INTERMEDIO ALTO, QUE RECIBIERON RADIOTERAPIA ADYUVANTE. "EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3602-35

ATENTAMENTE

[Handwritten Signature]
DR. (A) PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

DEDICATORIA

Para mi Ita, hermosa, quien me enseñó, que en esta vida la lucha es constante y que rendirse no es una opción.

A mis padres, sin quienes este viaje por la medicina no hubiera sido posible, gracias por su apoyo incondicional.

A Alex, quien siempre me apoya y entiende.

A Perla , Estefanía y Santi por el hecho de existir y quererme.

por último, pero no menos importante al Dr. Quijano y al Dr. Rivas por el gran apoyo y asesoría en este trabajo.

Abreviaturas

ASTEAC: A Study in the Treatment of Endometrial Cancer. Un estudio en el tratamiento del cáncer de endometrio.

CMN: Centro Médico Nacional

CTCAE v 4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO: European Society for Medical Oncology

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GOG: Gynecologic Oncology Group. Grupo de Gineco oncología.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy . Radioterapia de Intensidad Modulada

JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group

OR: Odds Ratio

PORTEC: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Radioterapia Postoperatoria en Carcinoma Endometrial.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grupo Oncológico de Radioterapia.

SEPAL: Survival Effect of Para-aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer. El efecto de la linfadenectomía para-aórtica en el cáncer de endometrio.

Índice

Hoja Frontal.....	1
Abreviaturas.....	5
Índice.....	6
Resumen.....	7
Introducción.....	8
Marco Teórico.....	9-18
Planteamiento del Problema.....	19
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivo.....	21
Material y Métodos.....	21-23
Aspectos éticos.....	23
Definición de variables.....	24-25
Resultados	26-29
Discusión.....	30
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32-33
Anexos.....	34-36
Cronograma	34

Resumen:

El cáncer de endometrio es la primera neoplasia ginecológica y el cuarto cáncer más común en mujeres en países desarrollados, a pesar de su elevada incidencia, tiene una mortalidad de 4.3 / 100 000 mujeres. En nuestro país, es la segunda neoplasia ginecológica, solo por detrás del cáncer cérvico-uterino. El tratamiento adyuvante está dirigido a disminuir el riesgo de recurrencia y mejorar la sobrevida global. La braquiterapia es el tratamiento adyuvante de elección para pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto ya que no modifica la supervivencia cuando es comparada con radioterapia externa (teleterapia 84.8% Vs 79.6%) y la toxicidad gastrointestinal es significativamente menor con esta modalidad de tratamiento braquiterapia 12.6% vs teleterapia 53.2%, siendo esta grado 1 y 2. En el hospital de oncología desconocemos la incidencia de toxicidad crónica secundaria a tratamiento con radioterapia, el conocerlo será de utilidad para el desarrollo de estudios que puedan identificar factores de riesgo para el desarrollo de la morbilidad crónica y eventualmente protocolos orientados a la prevención y/o manejo oportuno de las complicaciones así como el uso racional de la radioterapia. Por tal motivo en el presente estudio se tiene por objetivo reportar la frecuencia y tipo de morbilidad crónica en pacientes con cáncer de endometrio tratadas con radioterapia a pelvis en sus modalidades de teleterapia y/o braquiterapia, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2011-2016. Para lograrlo se plantea un estudio con diseño longitudinal, observacional, retrospectivo, mediante un análisis de revisión de expedientes clínicos y electrónicos de pacientes que fueron tratadas quirúrgicamente y que cumplan los criterios de inclusión como son: Cáncer de endometrio de tipo endometriode, riesgo intermedio alto según ESMO 2016 (1) y que hayan recibido manejo adyuvante con teleterapia, braquiterapia o ambas. Se planea realizar estadística descriptiva utilizando para variables cuantitativas medidas de tendencia central media y mediana y de dispersión: desviación estándar o rangos intercuartilares de acuerdo al tipo de distribución.

Introducción

El cáncer de endometrio es la primera neoplasia ginecológica y el cuarto cáncer más común en mujeres en países desarrollados, a pesar de su elevada incidencia, tiene una mortalidad de 4.3 / 100 000 mujeres. En nuestro país, es la segunda neoplasia ginecológica, solo por detrás del cáncer cérvico-uterino.

En nuestro medio representa un importante problema de salud, ya que dentro de los factores de riesgo para desarrollar esta patología están obesidad, sedentarismo, síndrome metabólico, tabaquismo, mismos que en la población mexicana son predominantes.

La importancia de educar a la población, mediante estrategias que promuevan una alimentación balanceada y actividad física radica en que, al eliminar dichos factores de riesgo se tendría un gran impacto, en la disminución en la incidencia de la enfermedad.

Por otro lado, se debería promover la detección oportuna, ya que el cáncer de endometrio diagnosticado en etapas tempranas alcanza una supervivencia a 5 años hasta del 80%. Sin embargo, cuando es diagnosticado en etapas avanzadas la calidad de vida y supervivencia de las pacientes se ve mermada de forma importante.

Los tratamientos multimodales utilizados en la actualidad ofrecen tasas de control local elevadas, sin embargo, la morbilidad aguda y crónica originadas principalmente por el tratamiento con radioterapia, pueden afectar de forma importante la calidad de vida de las pacientes, por lo que es de vital importancia, ofrecer un tratamiento multidisciplinario.

Marco teórico

El cáncer de endometrio es la primera neoplasia ginecológica y el cuarto cáncer más común en mujeres en países desarrollados, con una incidencia de 24.3 casos en 100,000 y una mortalidad de 4.3 por 100,000 mujeres por año en Estados Unidos. (2)

En países en vías de desarrollo como lo es México, es la segunda neoplasia ginecológica por detrás del cáncer cérvico-uterino en mujeres mayores de 20 años. Según registros del INEGI 2013, las neoplasias del cuerpo uterino representaron el 1.1% de los cánceres ginecológicos. (3)

En el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de 2012-2016, se han atendido 1,356 casos, con una media anual de 273 casos, en base a datos del Departamento de Epidemiología de la Unidad.

El incremento en la sobrevivencia, el uso de tamoxifeno y la obesidad han aumentado de forma notable la incidencia del mismo. Típicamente suele presentarse en mujeres postmenopáusicas de 55 a 85 años con una incidencia de 95 en 100,000 a partir de los 65 años. (4) .

La incidencia es hasta 6 veces mayor en países desarrollados sin embargo la mortalidad es mayor en países en vías de desarrollo, debido principalmente a la etapa en la que se realiza el diagnóstico ya que en etapas tempranas la sobrevivencia supera el 80%, mientras que en etapas avanzadas esta decae hasta un 30% (2).

En cuanto al tipo histológico el adenocarcinoma endometriode es el más común estando presente en más del 75% de los casos, seguido del adenocarcinoma seroso 5-10%, mucinoso 1-5%. Histologías distintas al adenocarcinoma (escamoso, células transicionales, células pequeñas e indiferenciado) representan el 1% (5). Con base en sus características biológicas, clínicas y epidemiológicas históricamente se han distinguido dos tipos:

Tipo I: Es el más común, derivado de la exposición crónica a estrógenos, de predominio en mujeres jóvenes, obesas y perimenopáusicas, asociado a la hiperplasia endometrial con atipia como lesión premaligna. Se caracteriza por crecimiento lento, tipo histológico endometriode, de bajo grado, profundidad de invasión superficial, alteraciones en los genes PTEN o K-RAS.

Tipo II: Se asocia a enfermedad agresiva, no relacionada a estímulo estrogénico, rápido crecimiento, alto grado, invasión profunda, mutación en p53 en el 90% de los casos. histologías agresivas (seroso papilar, células claras y carcinosarcomas).

Factores de riesgo

Exposición a estrógenos endógenos y exógenos: el cáncer de endometrio tiene mayor prevalencia en mujeres que tienen niveles elevados de estrógenos circulantes y disminuidos de progesterona. Pérez et al reportan que los factores que contribuyen a lo anterior son la menarca temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad ya que se sabe que la proliferación endometrial es mayor en la fase folicular la cual ocupa la mayor parte del ciclo menstrual. (6)

La obesidad propicia cambios en el metabolismo de las hormonas endógenas. Después de la menopausia la mayor producción de estrógenos es a través de la vía periférica, a partir del tejido adiposo y a partir de la producción de andrógenos por las glándulas adrenales y tejido ovárico, por lo que en personas obesas aumenta la concentración de estos en sangre periférica y tejido endometrial. Por otro lado, la obesidad también puede propiciar el desarrollo del cáncer de endometrio por la vía de la hiperinsulinemia crónica la cual parece favorecer el hiperandrogenismo ovárico.

En cuanto al rol de la Diabetes Mellitus tipo 2 diversos estudios han tratado de establecer la relación con del desarrollo del cáncer de endometrio, en general se sabe que este se debe principalmente a la obesidad secundaria a la misma, aunque también hay factores independientes. (7)

La exposición a estrógenos exógenos es un importante factor condicionante para el desarrollo de esta neoplasia, específicamente el uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama se ha asociado con un mayor riesgo para su desarrollo, aunque el mayor riesgo está conferido por el tiempo de exposición.

La historia familiar es vista en menos del 1% de las neoplasias de endometrio. Respecto a factores genéticos, mutaciones en MLH1 o MSH2 vistas en el síndrome de Lynch II confieren un riesgo de desarrollar cáncer de endometrio del 20% antes de los 50 años y 60% para los 60 años.

Lesiones precursoras como la hiperplasia endometrial, se han relacionado con el desarrollo de carcinoma tipo endometriode. Mujeres con hiperplasia compleja con atipia tienen hasta un 29% de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

Presentación clínica e historia natural

El principal componente del cuadro clínico es el sangrado trasvaginal, el cual está presente hasta en el 90% de las pacientes posmenopáusicas al diagnóstico, aunque la incidencia de cáncer de endometrio en este grupo de mujeres es sólo del 10-15%, concluyendo que las principales causas de sangrado en mujeres posterior a la menopausia continúan siendo de etiología benigna.

En un estudio realizado en Reino Unido 2010 en mujeres postmenopáusicas que presentaban sangrado trasvaginal solo el 6% tuvo diagnóstico de cáncer de endometrio sin embargo en un análisis retrospectivo, múltiples episodios de sangrado, Diabetes Mellitus, edad avanzada y obesidad aumentaron el riesgo. (8)

En mujeres premenopáusicas puede presentarse metrorragia, descarga trasvaginal o alteraciones en Papanicolaou.

La FIGO reporta una supervivencia a 5 años del 80%, lo cual indica que el pronóstico en la mayoría de los casos es bueno ya que mayormente es detectado en etapas tempranas.

A menos que las pacientes no sean candidatas a manejo quirúrgico, la mayoría de estas deberán iniciar con cirugía como tratamiento inicial, generalmente esta consiste en histerectomía total abdominal, salpingoofeotomía bilateral con o sin linfadenectomía para la etapa temprana e histerectomía radical para la enfermedad avanzada, puede realizarse mediante laparotomía convencional, vía laparoscópica y en centros especializados laparoscópica con robot. Una vez realizada la cirugía la necesidad de

adyuvancia se basará en el reporte hisopatológico final. La pieza quirúrgica proporcionara datos como profundidad de invasión, invasión linfovascular, tamaño tumoral, información de la enfermedad extrauterina (linfadenectomía y biopsia de peritoneo). Por lo que el riesgo de recurrencia de cada paciente puede ser estimado y entonces puede realizarse un análisis riesgo beneficio del tratamiento adyuvante. Una pequeña cantidad de pacientes se presentarán con enfermedad localmente avanzada en cuyos casos el pronóstico es pobre a pesar de recibir tratamiento multimodal. (9)

Profundidad de Invasión Miometrial	Grado	Riesgo de Afección Ganglionar	Supervivencia Libre de Progresión a 5 años
Superficial (IA)	1 ó 2	<3%	>95%
Superficial (IA)	3		
<50% (IB)	1 ó 2	10%	80%
>50% (IC)	1 ó 2		
>50% (IC)	3		
Afección Cervical (II)	Cualquier Grado	30%	50%

Tomado de: Press J, Controversies in the Treatment of Early Stage Endometrial Carcinoma. Obstetrics and Gynecology International. Volume 2012, Article ID 578490, 8 pages.

Para pacientes con enfermedad temprana se deberá realizar un adecuado análisis entre el riesgo de recurrencia de la enfermedad y las posibles complicaciones del tratamiento adyuvante, por lo anterior es de suma importancia el conocimiento adecuado de los factores pronósticos.

Factores pronósticos

Edad: la influencia de la edad sobre el mal pronóstico de la enfermedad está bien establecida, a mayor edad el desenlace es peor pues se relaciona con etapas clínicas más avanzadas e histologías más agresivas aunado a que muchas veces el tratamiento no se puede dar de forma adecuada por comorbilidades preexistentes en las pacientes.

En los 15 años de seguimiento realizado al estudio PORTEC-1 se vio que la edad mayor a 60 años se relacionó con mayor índice de recurrencia locorregional y muerte. (10)

Las pacientes menores de 60 años tienen un pronóstico significativamente mejor con una supervivencia reportada de hasta 74% a 5 años, en comparación con las mayores de 70 años cuya supervivencia se reporta menor al 60%.

Raza: mujeres de raza blanca tienen mejor pronóstico que las mujeres de raza negra, ya que a pesar de que el cáncer de endometrio es más prevalente en el primer grupo, se presenta con más agresividad en afroamericanas.

Subtipo histológico: de acuerdo a la FIGO la sobrevida a 5 años para el tipo endometriode es del 83.2%, comparado con 52.6% para el seroso y 62.5% para células claras. Pacientes con histología endometriode en la etapificación quirúrgica se presentan en etapa III o IV solo en el 13.8%, comparado con 41.7% y 33% para seroso y células claras respectivamente.

Lo anterior es independiente de la etapa al diagnóstico ya que en pacientes con etapa I la sobrevivida a 5 años fue del 90% para histología endometriode, 79.9% para seroso y 85.1% para células claras. (11)

Grado: El grado histológico es uno de los factores pronósticos más importantes ya que este correlaciona directamente con la profundidad de invasión y la afección a ganglios linfáticos.

La mayoría de los tumores grado I se limitan al endometrio o tienen afección miometrial superficial y el riesgo de afección a ganglios pélvicos y para-aórticos es del 3% y 1.5% respectivamente. En contraste con los grado 3 en donde en más de la mitad de los casos hay invasión a miometrio mayor al 50% y la afección pélvica y para-aórtica se eleva hasta 30 y 20 por ciento. Igualmente, en el reporte anual de la FIGO 2015 el tener un tumor con grado histológico 3 fue un factor independiente de pobre sobrevivida.

Relación entre grado tumoral y profundidad de invasión.

Profundidad de invasión miometrial	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total
Ninguna	49	45	16	110
<1/2	26	96	42	164
>1/2	5	41	29	75
Total	80	182	87	349

Tomado de Chi DS, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 271

Invasión a miometrio: independientemente del grado histológico solo el 1% de los tumores limitados a endometrio tienen involucro nodal, comparado con 25% de afección pélvica y 17% de afección para-aórtica cuando presentan invasión profunda. (12)

Por otro lado, es un factor predictivo de falla a tratamiento y recurrencia, ya que la recurrencia para enfermedad confinada a endometrio se reporta en 5% contra 46% cuando la invasión a miometrio es mayor al 50%. (13)

Invasión linfovascular: está presente hasta en el 15% de los cánceres de endometrio el GOG 33 reportó que esta se asoció con 27 y 19 por ciento de afección pélvica y para aórtica, lo que se traduce en mayor riesgo de recaídas y pobre pronóstico.

Involucro del segmento uterino inferior:

Dado que la mayoría de los cánceres de endometrio se localizan en fondo y cuerpo, la afección del segmento inferior va del 3-6%. Así mismo se sabe que la afección del istmo se asocia más con carcinoma endometrial tipo II, en general asociado a síndrome de Lynch en donde la afección del istmo está presente hasta en el 29% de los casos.

Así mismo los carcinomas de istmo se asocian con baja expresión de receptores hormonales, mayor porcentaje de invasión a la superficie externa del miometrio, citología peritoneal positiva y afección ganglionar. (14)

El GOG 33 reportó que la afección ganglionar se duplicaba cuando había afección del segmento inferior del 8% al 16% ganglios pélvicos y se triplicaba para para-aórticos de un 4% a un 14%.

Citología peritoneal positiva

El líquido peritoneal es positivo para células malignas hasta en un 15% de las pacientes estadiadas por cirugía. Así mismo esto se asocia con metástasis pélvicas en un 25% y para-aórticas en un 19%, sin embargo, por sí solo no es un factor pronóstico para recurrencia loco regional y supervivencia global, por lo que a partir de la etapificación de la FIGO 2009, está ya no es mandatoria para la toma de decisiones, respecto al tratamiento.

Tratamiento

Históricamente el pilar del tratamiento en cáncer de endometrio ha sido la cirugía. En 1988 la FIGO adoptó la histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, citología peritoneal así como evaluación de los ganglios pélvicos y para-aórticos como el estándar para la correcta etapificación, después de más de 20 años lo anterior sigue vigente para la mayoría de las neoplasias malignas de endometrio. (15)

Actualmente se dispone de diversas técnicas para la realización de la intervención quirúrgica entre las más comunes destacan la laparotomía, laparoscopia, asistida por robot y en algunas ocasiones vía transvaginal.

Diversos estudios han comparado la laparotomía vs laparoscopia, el estudio con mayor número de pacientes realizado hasta el momento es el LAP2 el cual muestra que el tiempo quirúrgico es significativamente mayor cuando se realiza laparoscopia (204 vs 130 min), las complicaciones intraoperatorias fueron similares, aunque los efectos adversos en el postquirúrgicos si fueron mayores cuando se realizó laparotomía 14 vs 21%.

Aunque los ganglios pélvicos y para-aórticos fueron removidos en el 8 y 4% de los pacientes respectivamente, no se demostró una diferencia en la detección de etapa avanzada en los dos grupos. Así mismo se vio que la mayor crítica a la laparoscopia fue su índice de conversión a cirugía abierta hasta de un 25.8%, la principal justificante de esto fue la pobre visibilidad la cual fue de hasta un 14.6%, lo que refleja la curva de aprendizaje del cirujano.

Este estudio demostró la no inferioridad de la técnica laparoscópica, útil principalmente en pacientes cuyas morbilidades pueden conllevar a un alto riesgo quirúrgico y a un alto índice de complicaciones si se realiza una cirugía abierta. (16)

Así mismo en enfermedad avanzada o histología adversa cuando no es factible realizar el tratamiento quirúrgico estándar la citoreducción ha mostrado mejorar el control local de la enfermedad cuando es seguida de un tratamiento adyuvante. (15)

Respecto al papel de la linfadenectomía en etapas tempranas continúa siendo controversial, Benedetti-Pacini et al demostraron en mujeres con cáncer de endometrio etapa I que no hay beneficio en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global sin embargo si hay beneficio de esta en pacientes con riesgo intermedio y alto cuando al menos fueron disecados 10 ganglios de la región pélvica y para-aórtica. (17)

Recientemente el estudio ASTEC publicado por Lancet en el año 2009 concluye que no hay beneficio de realizar linfadenectomía sistematizada a pacientes con cáncer de endometrio de riesgo bajo, intermedio e intermedio alto.

En el año 2016 el grupo Japonés de Ginecología Oncológica dio a conocer el estudio SEPAL, el cual dice que hay un beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto al realizar linfadenectomía sistemática con retiro de más de 20 ganglios.

Adyuvancia

El tratamiento adyuvante está dirigido a disminuir el riesgo de recurrencia y mejorar la sobrevida global.

Históricamente la radioterapia ha sido un pilar importante en el tratamiento del cáncer de endometrio tanto para estadios tempranos como avanzados.

En 1990 inicio a correr el PORTEC-1, el cual fue de los primeros estudios en demostrar el beneficio de la radioterapia adyuvante versus observación. Se incluyeron 714 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio riesgo intermedio alto (grado I con invasión miometrial >50% , grado 2 con cualquier invasión o grado 3 con invasión < al 50%), tratadas con histerectomía extrafacial y salpingooforectomía bilateral sin linfadenectomía, se aleatorizaron en 2 grupos; observación o radioterapia externa 46 Gy, la radioterapia disminuyó la recurrencia locorregional de un 23% a un 5% a 5 años y en el seguimiento realizado a 15 años de 15.5% a 6%, sin embargo no hubo diferencia en la sobrevida global, así mismo se asoció con un 26% de toxicidad gastrointestinal grado 1-2.

Respecto a la sobrevida después de la recurrencia tuvieron mejor pronóstico las pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante a 5 años 48% vs 12% y a 10 años 35 vs 7%. Por lo que pacientes con cáncer de endometrio riesgo bajo e intermedio no se benefician de tratamiento adyuvante. (10)

El GOG 99 también estudio pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto, a diferencia de PORTEC-1 en este estudio si se realizó linfadenectomía, se establecieron como factores de riesgo: invasión linfovascular, invasión miometrial, grado histológico, pacientes menores a 50 años más 3 factores, pacientes 50-70 años con dos factores y pacientes mayores a 70 años con 1 factor. Igualmente se realizaron 2 grupos (observación vs radioterapia adyuvante 50.4 Gy), los resultados demostraron una tasa de recurrencia a 2 años de 3% vs 12% a favor del grupo de radioterapia, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global. Hubo una tasa significativamente alta de toxicidad grado 3-4 en el brazo de radioterapia (4.7% vs 0.5%), del grupo que recibió radioterapia dos pacientes murieron por complicaciones gastrointestinales.

Llama la atención que en los dos estudios la mayoría de las recurrencias en el grupo de observación fueron vaginales y el tratamiento de la recurrencia fue exitoso en la mayoría de los casos, así mismo la radioterapia no pareció impactar en el desarrollo de enfermedad metastásica a distancia.

Una vez visto el beneficio de la radioterapia adyuvante, en el control local de la enfermedad y con la finalidad de tratar de disminuir la toxicidad generada por la teleterapia, inicio a correr el estudio PORTEC-2 el cual pretendió demostrar la no inferioridad del tratamiento con braquiterapia endovaginal en pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto, fue un estudio multicéntrico aleatorizado, con dos grupos el grupo de teleterapia 46 Gy en 23 fracciones versus braquiterapia vaginal 21 Gy alta tasa de dosis o 30 Gy en baja tasa. En el análisis realizado a 5 años la

recurrencia en el grupo de braquiterapia fue del 1.8% mientras que en el grupo de teleterapia fue de 1.6%, así mismo no se observó diferencia en sobrevida global ni periodo libre de enfermedad, demostrando con esto que la braquiterapia es el tratamiento adyuvante de elección para pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto ya que la toxicidad gastrointestinal es significativamente menor con esta modalidad de tratamiento 12.6% vs 53.2%, siendo esta grado 1 y 2. (18)

Quimioterapia adyuvante

Por los estudios mencionados con anterioridad se sabe que la radioterapia impacta en el control local de la enfermedad, pero no en la enfermedad a distancia, en el PORTEC-1 pacientes con enfermedad IC grado 3 tuvieron una tasa de metástasis a distancia del 31% y sobrevida global del 58% a pesar de haber recibido teleterapia, por esta razón se han realizado estudios que incorporan quimioterapia adyuvante en el manejo de la enfermedad temprana, aunque estos no han mostrado el beneficio obtenido en la enfermedad avanzada.

Actualmente continúa corriendo el GOG 249, pacientes con enfermedad de alto riesgo etapa temprana y riesgo intermedio alto, comparo teleterapia versus braquiterapia seguida de carboplatino paclitaxel 3 ciclos, en los resultados preliminares presentados en el ASTRO 2015 no se ha mostrado beneficio en supervivencia global como en sobrevida libre de recurrencia.

Por lo anteriormente citado en este trabajo, podemos darnos cuenta del papel tan importante que desempeña la radioterapia en el manejo del cáncer de endometrio, sin embargo, sabemos que todo tratamiento oncológico trae consigo efectos adversos, los cuales de acuerdo a la instalación en el tiempo pueden ser agudos, o subagudos y limitarse sin dejar secuelas permanentes o bien hacerse crónicos afectando de forma importante la calidad de vida de las pacientes.

Con el propósito de clasificar la severidad de la toxicidad por tratamiento se han desarrollado varias escalas, las más utilizadas en la actualidad son la del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la CTCAE v4.0.

En 1983 con la finalidad de clasificar la severidad de los efectos adversos relacionados a quimioterapia el Instituto Nacional de Cáncer crea el CTC v1.0, en 1998 se realiza una actualización CTC v2.0, sin embargo, este seguía enfocándose únicamente a la toxicidad aguda, por lo que en el 2003 Trotti et al publicaron una revisión de gradación de diferentes efectos adversos agudos y crónicos. Hoy en día nombrado Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (CTCAE v4.0) en su actualización del 2010, incluyendo efectos secundarios tardíos relacionados al tratamiento. (19).

Grado 1	Efecto adverso leve
Grado 2	Efecto adverso moderado
Grado 3	Efecto adverso severo
Grado 4	Efecto adverso que amenaza la vida
Grado 5	Efecto adverso relacionado a muerte

En cuanto a la evaluación de la toxicidad aguda y crónica por radioterapia, la escala utilizada comúnmente es la de la RTOG la cual clasifica a las toxicidades desde grado

0 (ausencia) al grado 5 (muerte directamente relacionada al efecto adverso), en gran similitud a CTCAEv4.0.

Desde hace unas décadas, el tratamiento multimodal contra el cáncer ha aumentado de forma importante la supervivencia de los pacientes, lo cual ha permitido ver el desarrollo de efectos secundarios en estos pacientes a largo plazo. Lo anterior cobra gran importancia ya que hasta un 25% presentan un deterioro en la calidad de vida relacionado a la terapéutica empleada.

La incidencia de complicaciones secundarias al tratamiento con radioterapia a la pelvis ha sido tan elevada que recientemente ha surgido el término de enfermedad pélvica secundaria a radioterapia la cual engloba enteritis, proctitis, cistitis. (20)

Las principales toxicidades crónicas relacionadas al tratamiento con radioterapia en paciente que reciben radioterapia a pelvis son genitourinarias, gastrointestinales y en mucosa vaginal, las cuales en cuestionarios realizados, por el estudio PORTEC-1 en su seguimiento a más de 15 años y por el estudio Noruego de Alders et al tienen un impacto adverso estadísticamente significativo en la calidad de vida de las pacientes, por lo cual consideramos de vital importancia el conocimiento de las mismas, en números reales, para poder crear estrategias encaminadas a la disminución de estas toxicidades ya que cada vez las pacientes que se diagnostican con cáncer de endometrio son más jóvenes.

Los efectos adversos crónicos relacionados a radioterapia son aquellos que se presentan o persisten por más de 6 meses.

Las toxicidades crónicas CTCAEv4.0 grado 3 o más está presente del 3-8% de las pacientes que reciben radioterapia adyuvante y hasta en un 20% de las pacientes consideradas irresecables tratadas con teleterapia y braquiterapia. (21)

Nueve de cada diez pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia pélvica experimentan cambios crónicos en el hábito intestinal y cinco de estos diez reportan un cambio significativo en la calidad de vida. (22)

En estudios prospectivos aproximadamente el 30% de las pacientes que reciben radioterapia experimentan diarrea aguda, la cual en un seguimiento a 5 años persiste hasta en un 10%.

En cuanto a la presentación clínica esta puede ser variable y depende de diversos factores como; el tiempo transcurrido desde la radioterapia, tejido dañado, severidad del daño al tejido, efectos secundarios de los medicamentos, problemas psicológicos y comorbilidades.

Por el tiempo de evolución y desarrollo esta se puede clasificar en: aguda, crónica y latente.

Aguda: se define como la reacción inflamatoria que ocurre durante el tratamiento con radioterapia y hasta los 3 primeros meses posteriores al término. Ocurre hasta en el 80% de las pacientes y puede llegar a modificar el tratamiento previamente establecido.

La aparición de los síntomas es más frecuente a partir de la segunda semana con un pico de incidencia entre la cuarta y quinta semana, tiende a resolver en los primeros seis meses. Es importante establecer que la aparición de esta no aumenta el riesgo de desarrollar toxicidad crónica. (23)

Crónica: generalmente se desarrolla en un periodo que va de los 6 meses a los 3 años, aunque puede presentarse hasta 30 años después, clínicamente se manifiesta como

alteraciones en la motilidad como urgencia, alteraciones del tránsito y malabsorción. La mayoría de las pacientes padecerán incontinencia fecal en grado variable y en algunos casos sangrado. (24)

En pacientes con cirugía pélvica, el recibir dosis de radioterapia mayores a 50 Gy se ha asociado a obstrucción intestinal. De las pacientes que desarrollan enteritis crónica hasta el 30% pueden requerir tratamiento quirúrgico por íleo persistente, fistula o adherencias. (25)

Latente: puede aparecer tras décadas de iniciado el tratamiento y está condicionada principalmente por segundas neoplasias. El estudio noruego en su actualización del año 2013, reporto que en pacientes con cáncer de endometrio tratadas con teleterapia y braquiterapia, sobre todo en aquellas menores a 60 años el riesgo de presentar segundas neoplasias aumenta hasta en un 25%.

En cuanto a la toxicidad genitourinaria se sabe que esta es dosis dependiente y relacionada a la modalidad de radioterapia. Distintas series reportan toxicidad grado 1 y 2 se ha reportado del 11% al 16% de los casos, mientras que la toxicidad grado 3 y 4 es rara. En cáncer cérvico-uterino se han reportado toxicidades urinarias a 3 años en rangos del 1.3-14.5% principalmente estenosis ureteral y cistitis hemorrágica.

La estenosis vaginal se presenta del 20% al 88% de las pacientes. El margen es muy amplio cuando se emplea braquiterapia con alta tasa de dosis la incidencia de estenosis vaginal es tan baja como el 2.5% y puede ser tan alta como el 54% cuando se emplea tándem, ovoides o cuando la dosis por fracción es mayor.

Los factores relacionados a estenosis vaginal son: dosis de radiación alta, edad mayor a 50 años, quimio-radioterapia.

Dosis mayores a 80 Gy se han asociado con un 10%-15% de aumento de toxicidad vaginal grado 2. (26)

En cuanto a los efectos deletéreos agudos de la radioterapia sobre la piel estos pueden ser mayores en mujeres con alto índice de masa corporal como lo son las pacientes con cáncer de endometrio, ya que al haber humedad en los pliegues se pueden favorecer las infecciones por hongos.

Dentro de los efectos crónicos los más comunes son la hiperpigmentación, hipopigmentación, telangiectasias, xerosis, atrofia, reportada hasta en un 20% en pacientes con cáncer de vulva y menor al 1% en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino.

Respecto a las pacientes con cáncer de endometrio riesgo alto que tienen indicación para recibir tratamiento con radioterapia campo extendido, el RTOG 9001 reporto que el 12% desarrollo toxicidad grado 3-4. Así mismo el RTOG 79-02 reporto un riesgo del 8% de desarrollar toxicidad grado 4-5 cuando se administró un campo extendido versus 4% cuando este fue pélvico con una p 0.06. Así mismo el agregar quimioterapia al campo extendido de tratamiento puede ocasionar toxicidad grado 3-4 hasta en un 24%. (27)

Por lo anteriormente mencionado es de vital importancia hacer una adecuada selección de las pacientes con cáncer de endometrio que se benefician del tratamiento con radioterapia, ya que los efectos secundarios relacionados al mismo pueden tener un

fuerte impacto en la calidad de vida. En el afán de disminuir la toxicidad por radioterapia, se han adoptado nuevas técnicas de radioterapia como la IMRT, varios estudios reportan disminución importante de la toxicidad crónica gastrointestinal grado 3 o más del 50% al 13.6%. (28)

Planteamiento del problema

El servicio de radioterapia de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia regional para la atención de cáncer endometrial entre otras neoplasias. Con relación al carcinoma endometrial actualmente se establece que las etapas tempranas (Estadio I según FIGO) sean clasificadas con base en factores pronósticos clínicos e histopatológicos en grupos de riesgo. Así, una vez clasificados lo que se busca es establecer de manera estandarizada criterios para el uso racional de terapia adyuvante que para el caso de cáncer de endometrio es la radioterapia. Existen en el mundo diferentes clasificaciones de riesgo como son los criterios de PORTEC, GOG guías NCCN y los mencionados en la reciente actualización del ESMO 2016. La importancia de conocer estos criterios radica en evitar el uso innecesario de la radioterapia y en consecuencia la morbilidad asociada sin poner en riesgo el periodo libre de enfermedad o la supervivencia. Para el presente estudio será determinante el conocer cuál es la frecuencia y el tipo de morbilidad que se presenta para poder entender el impacto de esta en nuestra población. Toda vez que en el momento actual no existe un registro e información siendo relevante para insistir en el uso racional de la radioterapia.

Pregunta de investigación:

¿Con que frecuencia se desarrolla la morbilidad crónica en pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto según ESMO 2016, que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia?

Justificación

El tratamiento estándar del cáncer de endometrio ha sido a lo largo de la historia la cirugía, sin embargo, se han estudiado factores pronósticos, que al estar presentes pueden contribuir a la recurrencia de la enfermedad, por lo que el tratamiento con radioterapia se ha vuelto piedra angular en el manejo adyuvante de estas pacientes.

En el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI existe un grupo de pacientes con cáncer de endometrio que reciben adyuvancia con radioterapia posterior a tratamiento quirúrgico estándar, las tasas de control local y supervivencia son equiparables a las reportadas en la literatura, sin embargo desconocemos la incidencia de toxicidad crónica secundaria a tratamiento con radioterapia, el conocerlo será de utilidad para el desarrollo de estudios que puedan identificar factores de riesgo para el desarrollo de la morbilidad crónica y eventualmente protocolos orientados a la prevención y/o manejo oportuno de las complicaciones así como el uso racional de la radioterapia.

Hipótesis: Por ser un estudio de carácter descriptivo no requiere de hipótesis.

Objetivo: Determinar la frecuencia y el tipo de morbilidad crónica en las pacientes con cáncer de endometrio estadio riesgo intermedio alto según ESMO 2016, tratadas con radioterapia en su modalidad de teleterapia y/o braquiterapia, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2011-2016.

Material y métodos

Diseño del estudio: Longitudinal, observacional, retrospectivo.

Universo de trabajo:

Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de cáncer de endometrio riesgo intermedio alto según ESMO 2016, quienes fueron tratadas con manejo quirúrgico y radioterapia adyuvante en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de 2012-2016.

Tamaño de muestra:

Todas la pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto según ESMO 2016, que recibieron tratamiento quirúrgico y adyuvancia con radioterapia de 2012 a 2016.

Criterios de inclusión:

Derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social

Todas las edades

Diagnóstico histológico de cáncer de endometrio tipo endometriode que cumpla criterios de riesgo intermedio alto.

Haber recibido tratamiento quirúrgico en el periodo de 2012 a 2016.

Haber recibido adyuvancia con radioterapia a pelvis en UMAE Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2012 a 2016.

No haber recibido radioterapia a pelvis previamente

Criterios de no inclusión:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio que recibieron radioterapia a pelvis por recurrencia.

Pacientes con histología diferente de carcinoma endometriode

Pacientes con carcinoma de endometrio tipo endometriode de bajo o alto riesgo según ESMO 2016.

Método: se revisarán los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes tratadas quirúrgicamente por diagnóstico confirmado de cáncer endometrial, todas aquellas pacientes que al menos se les haya realizado histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral, con o sin linfadenectomía y que hayan recibido radioterapia pélvica en su modalidad de teleterapia y/o braquiterapia. De acuerdo al reporte de patología se establecerá la etapa quirúrgica y se clasificaran en grupos de riesgo aplicando los criterios de ESMO 2016, tomando en cuenta solo a las pacientes que cumplan criterios para riesgo intermedio alto. Se recabarán del expediente clínico las variables: edad, IMC, etapa, grado histológico, comorbidos, ECOG, tratamiento adyuvante. El registro se realizará mediante la hoja de recolección de datos y una base de datos realizada exprofeso para el análisis estadístico. Se realizará análisis estadístico e interpretación de los datos, así como elaboración de reporte, todo ello a partir de la autorización por el comité local de ética e investigación en salud.

Plan de análisis estadístico:

Se planea realizar estadística descriptiva utilizando para variables cuantitativas medidas de tendencia central media y mediana. Dispersión: desviación estándar o rangos intercuantiles de acuerdo con el tipo de distribución; para variables cualitativas frecuencias y porcentajes.

Aspectos éticos

El presente estudio se rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato.

Definición de variables

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Número de años de vida que el paciente dice al tener al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa continua	Número de años
ECOG	Escala de evaluación del estado funcional en un paciente con cáncer	Estado funcional según la escala de ECOG (Easter Cooperative Oncology Group).	Cualitativa ordinal	0 a 5
Etapas	Etapificación quirúrgico-patológica de la enfermedad.	Etapificación de acuerdo a los criterios establecidos por la clasificación FIGO del año 2009 (estadio I), considerando la profundidad de invasión miometrial (>0 a 50%)	Cualitativa ordinal	1A 1B
Grado histológico	Grado de diferenciación del tumor evaluado histológicamente.	Grado del tumor de acuerdo a la OMS	Cualitativa ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3
Invasión Linfovascular	Invasión del sistema vascular o del sistema linfático.	Clasificar a las pacientes según presencia o ausencia de esta.	Cualitativa dicotómica	Si No
Riesgo ESMO 2016	Clasificación de las pacientes en base a riesgo de recurrencia, según presencia o ausencia de factores pronósticos.	Clasificar a las pacientes según riesgo de recurrencia.	Cualitativa ordinal	Intermedio alto
IMC	Medida de asociación entre la masa y la masa y la talla de un individuo.	Es el resultado de la división del peso al cuadrado entre la estatura.	Cualitativa ordinal	1.- bajo peso <18.5 2.- normal 18.5-24.9 3.- sobrepeso 25-29.9. 4.- obesidad >30
Comorbilidad	Estados comorbidos a considerar: Diabetes Mellitus 2, HAS, cardiopatía y otros.	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad de interés	Cualitativa Dicotómica	1.- si 2.- no

Tipo adyuvancia Radioterapia	Tipo de tratamiento otorgado con radioterapia según la localización de la fuente.	Dar radioterapia con la fuente fuera del paciente o dentro del paciente o ambas.	Cualitativa ordinal	1.-Radioterapia externa. 2.- Braquiterapia 3.-Radioterapia externa/ braquiterapia
Sitio de morbilidad	Órgano o sitio del cuerpo que recibe un daño por un tratamiento.	Órgano que presenta un daño por tratamiento con radioterapia.	Cualitativa ordinal	Piel Tubo digestivo Vejiga Mucosa
Grado de morbilidad.	Clasificar por medio de escalas ya establecidas el grado de daño.	Según la escala RTOG morbilidad crónica, se clasifica en grados 1-5, siendo 1 leve y 5 muerte por el tratamiento.	Cualitativa ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5

Resultados

En noviembre del 2017, posterior a la aprobación del presente protocolo por el comité de ética e investigación, se realizó la revisión de 300 expedientes correspondientes a las aperturas de los mismos por diagnóstico de cáncer de endometrio, en el periodo de tiempo comprendido de enero del 2012 a enero del 2016.

De los 300 expedientes analizados, de acuerdo con grupos de riesgo ESMO 2016 la distribución, quedó de la siguiente forma: bajo riesgo 96 pacientes, riesgo intermedio 44 pacientes, riesgo intermedio alto 37pacientes, riesgo alto 82 pacientes, avanzado 22 pacientes. Es importante mencionar que hubo 17 aperturas de expediente por diagnóstico de cáncer de endometrio cuyo diagnóstico fue diferente.

Por lo que la población analizada en este trabajo de investigación constó de 37 pacientes que cumplieron criterios de riesgo intermedio alto según ESMO 2016 y que recibieron el seguimiento en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La media de edad fue de 63 años, con una edad mínima de 38 años y edad máxima de 82 años. Respecto al estado funcional el 48% de la población tenía ECOG 0, 46% ECOG 1, 6% ECOG 2, todas las pacientes presentaban un adecuado estado funcional, ver tabla 1.

Hasta el 35% de las pacientes presento alguna comorbilidad, dentro de las más comunes se encontraban; síndrome de intestino irritable en el 46%, Diabetes Mellitus tipo 2 22%, HAS 27% y otros (Síndrome de Lynch, cardiopatía) en un 5%.

En cuanto a la etapa clínica hasta un 73% de las pacientes presentaron etapa clínica IB y el 27% IA, respecto al grado histológico, se encontró grado 1-2 en el 73% de las muestras y grado 3 en un 27%. Así mismo el porcentaje de ILV fue del 57%.

Para concluir con las características de la población mencionaremos que la mayoría de las pacientes presentaron sobrepeso u obesidad 49% y 27% respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con CA de endometrio de riesgo intermedio alto.

Variable	Valor	N=37	%
Edad	>60 años	13	35
	<60 años	24	65
ECOG	0	18	48
	1	17	46
	2	2	6
	3	0	0
	4	0	0
Comorbilidad	Intestino irritable	17	46
	Diabetes Mellitus 2	8	22
	HAS	10	27
	Otras	2	5
Etapa clínica	IA	10	27
	IB	27	73
Grado histológico	1	4	11
	2	28	76
	3	5	13
ILV	Si	21	57
	No	16	43
IMC	Normal	9	24
	Obesidad	18	49
	Sobrepeso	10	27

Hasta el 87% de las pacientes que cumplieron criterios de riesgo intermedio alto según ESMO 2016 recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia; el 22% recibió braquiterapia, el 43% teleterapia+braquiterapia y el 22% restante recibió teleterapia como única modalidad de tratamiento.

El 13% de las pacientes no recibieron tratamiento adyuvante 3 pacientes no se presentaron a tratamiento y 2 paciente no fueron enviadas a valoración por servicio de radioterapia, se desconoce razón.

Tabla 2. Tipo de adyuvancia

Tipo	N=37	%
Braquiterapia	8	22
Teleterapia	8	22
Braquiterapia+Teleterapia	16	43
Ninguna	5	13

En cuanto a la frecuencia de morbilidad crónica, esta estuvo presente en el 70% de las pacientes, siendo grado 1-2 en el 75% de los casos y grado 3 solo en un 5%, no se presentó toxicidad grado 4.

Respecto al sitio de morbilidad, el tubo digestivo ocupó el primer lugar con un 38% de los casos seguido de la mucosa vaginal (16%), piel (11%) y vejiga (5%).

Tabla 3. Sitio de morbilidad asociada a tratamiento adyuvante

Sitio	N=37	%
Piel	4	11
Tubo digestivo	14	38
Vejiga	2	5
Mucosa vaginal	6	16
Ninguna	11	30

Tabla 4. Grado de morbilidad

Grado	N=37	%
1	13	35
2	11	30
3	2	5
Ninguno	11	30

El análisis univariado mostró que de todas las variables analizadas, la edad fue la única que presentó significancia estadística para el desarrollo de morbilidad crónica, la cual continuó presente en el modelo multivariado.

Tabla 5. Modelo univariado

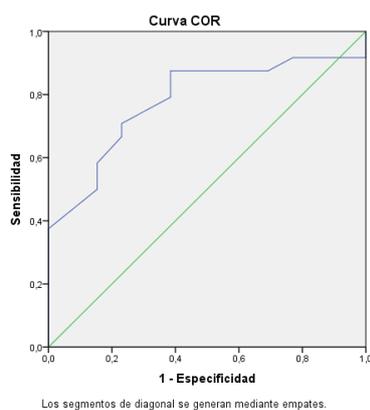
Variable	Morbilidad		OR	IC 95%	
	Si n=24 (%)	No n=13 (%)		Min	Max
Obesidad	18	10	0.9	0.184	4.4
Grado 1-2	12	20	Referencia		
Grado 3-4	1	4	2.4	0.239	24.003
Etapa IA	3	7	Referencia		
Etapa IB	10	17	0.729	0.153	3.474
ILV	5	16	3.2	0.787	13.017
Edad >65a	16	8	6.02	1.37	26.9

Tabla 6. Modelo multivariado

Variable	Morbilidad		OR	IC 95%	
	Si n=24 (%)	No n=13 (%)		Min	Max
Obesidad	18	10	0.928	0.164	5.25
Edad	16	8	6.074	1.36	26.9
Grado 3-4	1	4	5.66	0.42	75.5
Etapa IB	10	17	0.263	0.035	1.97
ILV	5	16	3.76	0.77	18.3

Ajustado por Obesidad

La curva ROC demostró que una edad mayor a 65 años tenía una sensibilidad de 67% con una especificidad de 77%, mostrando la mejor razón de verosimilitud de 2.91 para la asociación con la comorbilidad crónica.



Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: EDAD EN AÑOS

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
37,00	1,000	1,000
41,00	,958	1,000
45,00	,917	1,000
47,00	,917	,923
50,50	,917	,846
53,50	,917	,769
54,50	,875	,692
55,50	,875	,615
56,50	,875	,538
58,00	,875	,385
60,00	,792	,385
62,00	,750	,308
63,50	,708	,231
64,50	,667	,231
66,00	,583	,154
67,50	,500	,154
69,00	,375	,000
70,50	,250	,000
71,50	,208	,000
75,00	,167	,000
79,00	,125	,000
81,00	,083	,000
83,00	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: EDAD EN AÑOS tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Discusión

En el manejo actual de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio riesgo intermedio alto, el tratamiento estándar continúa siendo quirúrgico con altas posibilidades de curación y recurrencia aceptable para pacientes de riesgo bajo y riesgo intermedio. Sin embargo, para las pacientes del grupo intermedio alto, el estudio PORTEC 1 demostró que el tratamiento adyuvante con teleterapia disminuyó la recurrencia local a 5 años de un 13.7% a un 4.2%, con un beneficio aun presente a los 15 años de seguimiento de 15.5% vs 5.8%.

Sin embargo la morbilidad crónica grado 1-2 estuvo presente hasta en un 26% disminuyendo de forma importante la calidad de vida de las pacientes, por lo que en el año 2010 se publicó el estudio PORTEC 2 el cual comparó la teleterapia vs braquiterapia para el tratamiento adyuvante de las paciente con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto demostrando que la braquiterapia proporcionaba el mismo control local, con una importante disminución en la morbilidad 53.8% vs 12.6%, por lo que se concluyó que el tratamiento adyuvante de elección para este tipo de pacientes era la braquiterapia.

En el hospital de Oncología de CMN Siglo XXI, se desconocía cual era la frecuencia de morbilidad crónica secundaria a radioterapia adyuvante en este grupo de pacientes, el presente estudio arrojó que la morbilidad crónica grado 1-2 estaba presente hasta en un 65%, un poco alta para el manejo estándar actual sin embargo la mayoría de las pacientes fueron tratadas con teleterapia +braquiterapia lo cual explica los resultados. Así mismo la toxicidad crónica grado 3 fue de un 5% la cual es equiparable a la referida en la literatura.

Respecto al sitio de morbilidad el tubo digestivo estuvo presente en el 38% de las pacientes, no hay que olvidar que el 46% de las pacientes presentaron intestino irritable como comorbilidad, a pesar de que en el análisis multivariado no mostro significancia estadística, si existe una tendencia. En este tópico los resultados obtenidos fueron muy similares a los reportados en la literatura.

El dato más importante encontrado por nuestro estudio fue que el presentar una edad mayor a 65 años es el factor pronostico más importante para el desarrollo de morbilidad crónica.

Por lo anteriormente mencionado, es primordial adoptar o formular criterios de tratamiento para el cáncer de endometrio, riesgo intermedio alto en nuestra unidad ya que las guías americanas y europeas establecen que el tratamiento adyuvante estándar en este grupo de pacientes es la braquiterapia, al ofrecer mismo control local sin impacto en la sobrevida global , sin olvidar que el porcentaje de morbilidad asociado a la adyuvancia es significativamente menor cuando se utiliza braquiterapia vs teleterapia.

El consenso ESMO-ESGO- ESTRO 2016 establece que la indicación de dar teleterapia a pacientes de riesgo intermedio alto, es que no se haya realizado evaluación de los ganglios pélvicos y la ILV esté presente, así mismo no se establece el manejo con teleterapia+braquiterapia como una opción de tratamiento.

El presente estudio es de suma importancia para nuestro hospital, ya que nos da un diagnóstico del trabajo que estamos realizando y al tener identificadas nuestras debilidades, es mucho más fácil trabajar para mejorarlas, ya que repercuten de maneja significativa en el desarrollo de morbilidad crónica de nuestras pacientes y por ende en su calidad de vida.

Conclusiones

La edad mayor a 65 años es el factor riesgo independiente asociado a el desarrollo de toxicidad crónica.

Bibliografía

- (1) Colombo N. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27: 16–41, 2016.
- (2) Gunderson L. *Clinical Radiation Oncology*, cuarta edición. Elsevier. 2016 pag.1404: 1427.
- (3) Ruvalcaba E. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio Grupo de Investigación en Cáncer de ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". *Revista de Investigación Clínica* 2010; 62:585-605.
- (4) Swerdlow A. Tamoxifen for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: a Case-Control Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97:375-384.
- (5) Lu J. *Decision Making in Radiation Oncology*. Primera edición. Springer. 2011 pag 641-660.
- (6) Halperin, Edward C., Perez, C., Brady, Luther W. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013 pag 11163:11191
- (7) Saltzman B. Diabetes and endometrial cancer: An Evaluation of the Modifying Effects of Other Known Risk Factors. *American Journal of Epidemiology* 2007; 167:607-614
- (8) Burnos N. Predicting the risk endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool. *British Journal of Cancer* 2010; 102:1201-1206.
- (9) Press J. Controversies in the Treatment of Early Stage Endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology International* 2012:1-8.
- (10) Creutzberg C. Fifteen-year Radiotherapy Outcomes of The Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Cancer. 2011; 81:631-638.
- (11) Creasman W. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report of Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95: S105-S143.
- (12) Creasman W. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecology Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60: 2035-2041.
- (13) Chi D. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18: 269-273.
- (14) Masuda K. Carcinoma of the Lower Uterine Segment (LUS): Clinicopathological Characteristics and Association with Lynch Syndrome. *Current Genomics* 2011; 12:25-29.
- (15) Jason A. Surgical Management and Postoperative Treatment of Endometrial Carcinoma. *Reviews in Obstetrics & Gynecology* 2008;1: 97-105.
- (16) Walker J. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer. Gynecology Oncology Group LAP2. *J Clin Oncol*.2009;27:5331-5336.

- (17) Kim H. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42:405-412.
- (18) Nout R. 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: 816-823.
- (19) Trotti A. CTCAE v4.0: Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Common Treatment. *Seminrs in Radiation Oncology.* 2010; 13:176-181.
- (20) Andreyev H. Pelvic Radiation Disease new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46:389-397.
- (21) Akila N. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer.*2014;120:3870-3883.
- (22) Olopade F. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Br J Cancer.* 2005; 92:1663-1670.
- (23) Stacey R. Radiation-induced small bowel disease latest development and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014; 5:15-29.
- (24) Hauer-Jensen M. Radiation enteropathy pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11:470-479.
- (25) Onodera H. Reappraisal of surgical treatment for radiation enteritis. *World J Surg.*2005;29:459-463.
- (26) Perez C. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II analysis of complications. *Cancer;* 1984:235-246.
- (27) Sood B. Extended-field radiotherapy high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemotherapy. *Cancer.*2003;97:1781-1788.
- (28) Gandhi A. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87:542-548.

Anexos

Estatificación FIGO 2009

IA	Limitado a endometrio o con infiltración al miometrio menor o igual al 50%
IB	Infiltración al miometrio mayor al 50%.
II	Tumor que invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero
IIIA	Invasión a serosa o anexos y/o citología positiva.
IIIB	Invasión a vagina.
IIIC	Extensión a ganglios pélvicos y/o retroperitoneales.
IVA	Invasión a mucosa de recto o vejiga.
IVB	Metástasis a distancia.

RTOG / EORTC escala de toxicidad crónica.

Órgano	0	Grado I	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Piel	ninguna	Ligera atrofia, cambio en la pigmentación, pérdida de pelo.	Atrofia en parches, telangiectasias, pérdida total de pelo.	Marcada atrofia, gran zona de telangiectasias.	Ulceración	Muerte
Intestino delgado y grueso	ninguna	Diarrea leve, cólico intestinal menor a 5 episodios día, descarga o sangrado rectal escaso.	Diarrea moderada, cólico intestinal mayor a 5 episodios día, descarga rectal excesiva o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado que amerite tratamiento quirúrgico.	Necrosis, perforación o fistula.	Muerte
Vejiga	ninguna	Ligera atrofia del epitelio, telangiectasia menor, hematuria microscópica.	Frecuencia moderada, telangiectasia generalizada, hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia severa, disuria severa, telangiectasia generalizada con petequias, hematuria frecuente, disminución de la capacidad vesical menor a 150cc	Necrosis, capacidad vesical menor a 100cc, cistitis hemorrágica severa.	Muerte
Mucosa	ninguna	Leve atrofia y resequead.	Atrofia y telangiectasia moderadas. Escaso moco.	Atrofia y telangiectasia severas.	Ulceración	Muerte

Escala de medición de estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncólogos del Este (ECOG, por sus siglas en inglés).

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades, pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido.

Grado histológico cáncer de endometrio

Grado 1	<5% tiene características de crecimiento sólido, no escamoso ,no morular.
Grado 2	6-50% tiene características de crecimiento sólido, no escamoso ,no morular.
Grado 3	>50% tiene características de crecimiento sólido, no escamoso ,no morular.

Nuevos grupos de riesgo cáncer de endometrio, ESMO 2016.

Bajo	Estadio I, endometrioide, grado 1-2 <50% invasión al miometrio, no ILV
Intermedio	Estadio I, endometrioide, grado 1-2 >50% invasión al miometrio, no ILV
Intermedio alto	Estadio I endometrioide, grado 3, <50% invasión miometrial, independientemente de la ILV Estadio I, endometrioide, grado 1-2, ILV, independientemente de la invasión miometrial profunda.
Alto	Estadio I, endometrioide, grado 3, >50% invasión miometrial, independientemente de la ILV Estadio II Estadio III endometrioide, no residual Histología no endometrioide
Avanzado	Estadio III con residual Estadio IVA
Metastásico	Estadio IV B

Hoja de captura de datos

Edad en años:

> a 60 años () < a 60 años ()

ECOG:

0 () 1 () 2 () 3 ()

Histología:

Endometrioides () Otro ()

Etapas:

IA () IB () IC ()

Grado histológico :

1 () 2 () 3 ()

Riesgo ESMO 2016

Bajo () Intermedio () Intermedio alto ()

IMC :

Bajo () Normal () Sobrepeso () Obesidad ()

Comorbilidad:

Si () No ()

Hemoglobina:

>10 mg/dl () <10 mg/dl ()

Tipo de adyuvancia:

Teleterapia () Braquiterapia () Teleterapia/Braquiterapia ()

Sitio de morbilidad:

Piel () Tubo digestivo () Vejiga () Mucosa ()

Grado de morbilidad:

1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()

Cronograma de actividades.

Elaboración del protocolo:	Diciembre 2016 a Septiembre 2017
Registro del protocolo:	Octubre 2017
Colección de Información:	A partir de Octubre 2017 y al momento de su aprobación por el CLEIS
Captura de datos:	Al momento de su aprobación por el CLEIS
Análisis de datos:	Una vez completada la revisión de expedientes y aprobada por el CLEIS
Interpretación de resultados:	Una vez completada la revisión de expedientes y aprobada por el CLEIS
Formulación de reporte:	Una vez analizados e interpretados los datos.