



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CANCER DE
ENDOMETRIO ETAPA CLINICA III TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA Y
RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN ESQUEMA SECUENCIAL EN EL HOSPITAL
DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

Que para obtener el grado de Especialidad en Oncología Médica

PRESENTA:

Dra. María del Rosario Estrada Falcón

ASESOR CLINICO:

Dra. Gloria Martínez Martínez

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica

UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI, IMSS

ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera

Jefe de la División de Investigación

UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI, IMSS

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 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.

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO PRIMARIO.....	11
OBJETIVO SECUNDARIO.....	11
METODOLOGIA.....	11
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	30

INTRODUCCIÓN

El cáncer endometrial es el cáncer ginecológico más común en los países desarrollados. El número de casos recién diagnosticados en Europa fue de casi 100,000 en 2012, con una incidencia estandarizada de 13.6 por 100,000 mujeres.

Más del 90% de los casos de cáncer endometrial ocurren en mujeres mayores de 50 años de edad, con una edad mediana al diagnóstico de 63 años. Sin embargo, el 4% de las mujeres con cáncer endometrial son menores de 40 años.

La mayoría de los cánceres endometriales se diagnostican tempranamente (80% en estadio I), con tasas de supervivencia a más de 95% a los 5 años. Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años son mucho más bajas si hay diseminación regional o enfermedad distante (68% y 17%, respectivamente).

Los ensayos clínicos (NSGO-EC-9501 / EORTC-55991 y MANGO ILIADE- III) determinaron que con el uso secuencial de la quimioterapia y la radioterapia mejoraron la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, con Odds ratio (OR) 0.55, IC 95% 0.86-0.88; P = 0.01.

A pesar de ello, la estrategia óptima de terapia adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio etapa clínica III no ha sido determinada, por lo tanto la finalidad principal de este estudio es evaluar la efectividad del tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en modalidad secuencial, en términos de la SLE, y de manera secundaria valorar la tolerancia a este tratamiento en lo que a toxicidad se refiere, así como las características clínico patológicas de este grupo de pacientes en nuestra Institución.

MARCO TEORICO

Epidemiología:

A nivel mundial, el cáncer de endometrio es la sexta neoplasia más común en mujeres y la número catorce global, con una incidencia aproximada de 288,000 casos al año (1), se estiman 500,000 nuevos casos a nivel mundial para 2035. (2)

El cáncer de endometrio, es la neoplasia ginecológica más común en los Estados Unidos, se estimaron 54,870 nuevos casos en el año 2015, con 10,170 muertes como resultado de esta enfermedad. (3)

En México, se reportaron 2,733 nuevos casos en el año 2012. (2)

Más del 90% de los casos de cáncer endometrial ocurren en mujeres mayores de 50 años de edad, con una edad mediana al diagnóstico de 63 años. Sin embargo, el 4% de las mujeres es diagnosticado antes de los 40 años. (4)

Patología:

Históricamente, el carcinoma endometrial se ha clasificado en dos tipos clinicopatológicos y moleculares principales: el tipo I es el adenocarcinoma endometriode más común (80-90%) y el tipo II comprende subtipos no endometrioides tales como carcinomas serosos, células claras, carcinomas indiferenciados y carcinosarcomas (10 -20 %).

Los datos moleculares en apoyo de esta clasificación dicotómica se han convertido en un componente integral de la evaluación patológica, ya que los carcinomas tipo I se asocian preferentemente a alteraciones genéticas en PTEN, KRAS, CTNNB1 y PI3K y la hipermetilación del gen promotor MLH1, mientras que los carcinomas serosos prototípicamente albergan mutaciones TP53. Sin

embargo, este modelo dualista tiene limitaciones ya que existe una heterogeneidad molecular considerable. (5)

Cuadro clínico y Diagnóstico:

El 90 % de las pacientes con cáncer de endometrio, tienen sangrado transvaginal anormal, más comúnmente manifestado en el periodo posmenopáusico.

En el pasado, la dilatación y curetaje, era el principal método diagnóstico, con una tasa de falsos negativos de hasta el 10 %. Actualmente la tendencia es hacia el uso de procedimientos mínimamente invasivos, usando biopsia endometrial, ecografía vaginal e histeroscopia. Los dispositivos Pipelle o Vabra utilizados para el muestreo endometrial son técnicas para la detección del carcinoma endometrial con una sensibilidad de 99.6 % y 97.1 % respectivamente. (6)

Un reciente estudio sugiere que el primer paso en la vía de diagnóstico debe ser la medición del espesor endometrial, utilizando un punto de corte de 3 ó 4 mm, seguido de un muestreo endometrial, con una sensibilidad de 95 % y especificidad de 47 %. (7)

La tomografía computarizada abdominal está indicada para investigar la presencia de enfermedad extra pélvica. La imagen de resonancia magnética (IRM) con contraste dinámico es la mejor herramienta para evaluar la participación cervical (8). Un ensayo clínico comparó la sensibilidad de IRM vs ultrasonido para evaluar con precisión la profundidad de la invasión miometrial, concluyendo que son equiparables, la limitación más importante de éste último es que es operador dependiente, con precisiones reportadas que varían entre 77 % y 91 %. (9). El uso de FDG-PET / CT podría ser útil para detectar las metástasis a distancia con precisión.

Etapa clínica (EC):

El cáncer de endometrio es generalmente etapificado acorde a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), publicado en mayo de 2009.
Anexo 1

Se han identificado múltiples factores de alto riesgo de recurrencia, como son subtipo histológico, histología de grado 3, invasión miometrial > 50%, invasión linfovascular, metástasis ganglionar y diámetro tumoral > 2 cm. (10) En este sentido los grupos de riesgo pueden dividirse en tres categorías:

Riesgo bajo: Etapa IA (G1 y G2) con tipo endometriode

Riesgo intermedio: Etapa IA G3 con tipo endometriode, Etapa IB (G1 y G2) con tipo endometriode

Alto riesgo: Etapa IB G3 con tipo endometriode, todas las etapas con tipo no endometriode.

Pronóstico:

La mayoría de los cánceres endometriales se diagnostican tempranamente (80% en estadio I), con tasas de supervivencia a más de 95% a los 5 años. Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años son mucho más bajas si hay diseminación regional o enfermedad distante (68 % y 17 %, respectivamente). (4)

Tratamiento:

Cirugía EC I Y II

El abordaje quirúrgico estándar para el cáncer de endometrio, consiste en histerectomía total y salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía. (16)

Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un beneficio de supervivencia global o supervivencia libre de recaída respecto al papel de la linfadenectomía pélvica sistemática en el cáncer de endometrio en estadio I. En la etapa II, se recomienda la linfadenectomía pélvica, para definir la etapa patológica.
(17)

Cirugía EC III – IV

La citorreducción en mujeres con etapa avanzada de cáncer de endometrio, parece conferir ventajas en sobrevida global. Una mayor proporción de mujeres con citorreducción completa está en relación con una mayor tasa de sobrevida global, al compararse con una cirugía subóptima en un 51% vs 30 %. (18)

El uso de la cirugía laparoscópica para etapificación y tratamiento del cáncer de endometrio, disminuye la morbilidad perioperatoria; al compararse con laparotomía, no ofrece beneficios en cuanto a sobrevida global (SG), o sobrevida libre de enfermedad. (19)

Tratamiento adyuvante

La adyuvancia, está recomendada para los siguientes subgrupos: endometriode EC I, grado 3 y mayor de 50 % invasión miometrial; Etapa clínica II, tipo endometriode, y todas las pacientes EC III.

La RT pélvica externa (EBRT), es la terapia estándar para pacientes de alto riesgo y está indicada para maximizar el control pélvico. La adición de quimioterapia, o reemplazo de RT por quimioterapia, se ha estudiado en varios ensayos aleatorizados. Un ensayo aleatorio GOG histórico que incluyó a pacientes con estadio I de alto riesgo y enfermedad en etapa II, no encontró beneficio de doxorrubicina adyuvante después de la cirugía y EBRT pélvica postoperatoria (11). Un ensayo japonés JGOG 2033 y un ensayo italiano asignaron al azar pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo entre la EBRT pélvica y quimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina y cisplatino (CAP) (tres y cinco ciclos, respectivamente) y ambos ensayos no encontraron diferencias en SG o SLE (SG a 5 años: 85% vs 87% y 69% vs 66%, respectivamente). (12)

Los resultados de los ensayos aleatorios NSGO 9501 / EORTC 55991 y MANGO-ILIADE III arrojan que la adición de quimioterapia adyuvante (cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino administrada antes o después de la RT) a EBRT

adyuvante se asoció con una mejoría significativa en la SLE a 5 años (78% frente a 69%, $P = 0,009$), y tendencia a mejorar la SG (82% frente a 75%, $P = 0,07$). Los hallazgos del análisis de subgrupos sugirieron que el beneficio de la quimioterapia adyuvante estaba restringido a pacientes con tumores endometrioides, sin embargo, como se trataba de un análisis poco planificado y de subgrupos pequeños, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia de la quimioterapia adyuvante para las histologías células claras y seroso. (13)

El estudio fase II RTOG 9708, evaluó en 46 pacientes concomitancia con RT pélvica y dos ciclos de cisplatino (50 mg / m² días 1 y 28), seguido de cuatro cursos adicionales a intervalos de 28 días de cisplatino (50 mg / m²) y paclitaxel (175 mg / m²) en una infusión de 24 horas. Las tasas de SG registradas a los 4 años fueron del 85% para todo el grupo y del 77% para los pacientes en estadio III. (14) Este tratamiento de concomitancia adyuvante, formó la justificación para los brazos de tratamiento incluidos en ensayos recientes, que investigaron el papel de la quimioterapia combinada con cisplatino más quimioterapia adyuvante en comparación con RT sola (PORTEC-3) o quimioterapia sola (GOG258) para pacientes de alto riesgo y estadio avanzado del cáncer de endometrio. El ensayo ENGOT-EN2-DGCG / EORTC55102 en curso está evaluando el papel de la quimioterapia frente a la observación en pacientes con cáncer de alto riesgo y enfermedad nodal negativa.

En las pacientes con cáncer de endometrio en estadio IIIC, la RT pélvica se ha asociado con un aumento de la SG y de las tasas de control locorregional, mientras que se encontró una mayor tasa de recidiva pélvica después de la quimioterapia adyuvante sola. (15)

En el ensayo GOG 122, las mujeres con cáncer de endometrio en estadio III / IV avanzado fueron asignadas al azar entre la irradiación abdominal completa y 8 ciclos de quimioterapia con doxorrubicina / cisplatino. SLE y SG fueron más altos en el grupo que recibió quimioterapia (tasa predictiva a 5 años 50 % frente a 38 % y 55 % frente a 42 %, respectivamente).

Los resultados del estudio GOG258 y PORTEC 3, son esperados para evaluar si la combinación de EBRT mas quimioterapia, tiene impacto en SLE y SG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Al comparar las mujeres con cáncer de endometrio EC I o II, las pacientes con EC III, tienen menor sobrevida a 5 años, 97, 80 y 60 por ciento respectivamente. Sin embargo los resultados parecen diferir acorde al grado histológico, aquellas con grado histológico grado 1, tienen mejor sobrevida que las de grado 2 y 3.

La evidencia disponible sobre la mejor opción de tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio EC III no es sólida. La diversidad de estudios clínicos prospectivos, evalúan el beneficio de RT pélvica, vs quimioterapia, QT y RT en sándwich o QT y RT secuencial, esta última modalidad, es la más aceptada, en protocolos y guías internacionales.

Hasta el momento, se desconocen los resultados en términos de eficacia y seguridad en estas pacientes en el Hospital de Oncología del Centro médico nacional Siglo XXI (CMN S XXI), con el fin de realizar una primera aproximación acerca de la SLE, se plantea la realización de este trabajo, buscando responder a los siguientes cuestionamientos:

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad, en las pacientes con Cáncer de endometrio EC III que recibieron QT y RT en el Hospital de Oncología de CMN S XXI, en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2017?

¿Cuáles son los grados de toxicidad de este tratamiento en nuestras pacientes?

¿Cuáles son las características clínico patológicas en este grupo de pacientes?

JUSTIFICACIÓN:

El beneficio de la quimioterapia adyuvante para las pacientes con EC III, está soportado en el metaanálisis realizado en 2013 (6), que evaluó la efectividad y seguridad de la quimioterapia adyuvante comparado con radioterapia, y determinó que agentes de quimioterapia eran más efectivos en este grupo de pacientes. El estudio MANGO ILIADE III demuestra el beneficio de la terapia de secuencialidad en sobrevida libre de enfermedad.

Por lo anterior, todo lo aquí planteado, ha motivado a realizar este trabajo, con el fin de conocer el beneficio en sobrevida libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de endometrio EC III, sometidas a terapia adyuvante con QT y RT secuencial.

El Hospital de Oncología del CMN S XXI, es una unidad hospitalaria de 3er nivel de atención, que sólo atiende patología oncológica, y se atiende en ella la mayor población con padecimientos oncológicos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Al momento se desconocen los resultados obtenidos con el empleo de este tratamiento en nuestra unidad.

La finalidad principal de este estudio es evaluar la efectividad del esquema adyuvante de QT y RT secuencial, en términos de la sobrevida libre de enfermedad en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2017, y de manera secundaria valorar la toxicidad del tratamiento

HIPOTESIS

Por ser un trabajo observacional retrospectivo no requiere de hipótesis.

OBJETIVO PRIMARIO

Conocer la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes con Cáncer de endometrio EC III, en el hospital de oncología CMN S XXI, sometidas a terapia adyuvante secuencial con QT y RT en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2017 .

OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer los grados de toxicidad de las pacientes con Cáncer de endometrio EC III, en el hospital de oncología CMN S XXI, sometidas a terapia adyuvante secuencial con QT y RT en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2017.

Conocer las características epidemiológicas de las pacientes con Cáncer de endometrio EC III, en el hospital de oncología CMN S XXI, sometidas a terapia adyuvante secuencial con QT y RT en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2017.

METODOLOGIA

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

Universo de estudio:

Pacientes con cáncer de endometrio EC III, sometidas a terapia adyuvante con quimioterapia y posterior radioterapia en el periodo de tiempo enero de 2014 a marzo de 2017.

Tipo de muestreo: no probabilístico

Tamaño de muestra: Debido a que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo el tamaño de la muestra se tomara de las pacientes registradas en el servicio de Oncología Médica con diagnóstico de cáncer de endometrio EC III, sometidas a terapia adyuvante secuencial en el periodo de tiempo enero 2014 a marzo 2017.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de endometrio EC III, sometidas a laparotomía etapificadora, y posteriormente terapia adyuvante con QT y RT secuencial en el periodo de tiempo enero de 2014 a marzo de 2017.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con Ca de endometrio, etapa clínica I, II Y IV
- Todas las pacientes con Ca de endometrio EC III, que no recibieron adyuvancia con QT y RT.
- Pacientes con Ca de endometrio EC III, irresecable o no operadas.

Definición de las Variables:

Se enlistan a continuación las variables a considerar, se presenta una definición conceptual y operacional de cada una de ellas:

Variabes dependientes

- Sobrevida libre de enfermedad
 - Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
 - Definición Conceptual: Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento adyuvante hasta la recaída de la enfermedad, muerte, fin del estudio, o falta de seguimiento del paciente.
 - Definición Operacional: Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con SLE, para ello se registrará la fecha de cirugía y la fecha de recaída.

- Escala de Medición: Meses.
 - Fuente: Expediente Clínico

- Toxicidad hematológica (anemia):
 - Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por disminución de la cifra de Hemoglobina por debajo de 12 mg/dl.
 - Definición Operacional: Para fines de este estudio se determinaran el conteo de Hemoglobina, posterior a cada ciclo de tratamiento. Se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos (Anexo 2)
 - Escala de Medición: Grado 1: <LIN - 10.0 g/dL, grado 2: 8.0 - <10.0 g/dL, grado 3 <8.0 g/dL, grado 4: Anemia que amenaza la vida y que requiere intervención inmediata, grado 5: muerte.

- Toxicidad hematológica (Trombocitopenia)
 - Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por disminución del conteo de plaquetas. Secundarios a uso de tratamiento con quimioterapia.
 - Definición Operacional: Para fines de este estudio se determinaran el conteo de plaqueta, posterior a cada ciclo de tratamiento. Se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos (Anexo 2)
 - Escala de Medición: Grado 1: <LIN - 75,000/mm³, grado 2: 50,000 - 75,000/mm³, grado 3: 10,000 - 50,000/mm³, grado 4 <10,000/mm³, grado 5: muerte.
 -

- Toxicidad hematológica (Neutropenia):

- Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por disminución del conteo de neutrófilos. Secundarios a uso de tratamiento con quimioterapia.
 - Definición Operacional: Para fines de este estudio se determinaran el conteo de neutrófilos, posterior a cada ciclo de tratamiento. Se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos (Anexo 2)
 - Escala de Medición: Grado 1: 1500 - 2000/mm³, grado 2: 1000 - 1500/mm³, grado 3: 500 - 1000/mm³, grado 4: <500/mm³, grado 5: muerte.
- Diarrea:
 - Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por evacuaciones frecuentes y acuosas.
 - Definición Operacional: Se evaluara posterior a cada ciclo de quimioterapia y radioterapia, y se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos.(Anexo 3)
 - Escala de Medición: Grado 1:Aumento de menos de 4 evacuaciones al día sobre el basal, grado 2: Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal, grado 3: Aumento de 7 a 10 evacuaciones al día sobre el basal, grado 4: Diarrea que amenaza la vida que requiere intervención urgente, grado 5: muerte.
- Vómito:
 - Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por el acto reflexivo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca

- Definición Operacional: Se evaluara posterior a cada ciclo de quimioterapia, y se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos (Anexo 3)
 - Escala de Medición: Grado 1: 1 -2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs, grado 2: 3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs, grado 3: 6 o más episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs, necesario colocación de tubo de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización, grado 4: Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente indicada, grado 5: muerte.
- Neuropatía periférica:
 - Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
 - Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios sensoriales periféricos
 - Definición Operacional: Se evaluara posterior a cada ciclo de quimioterapia, y se empleara la escala de criterios de terminología común para efectos adversos (Anexo 4)
 - Escala de Medición: Grado 1: Asintomático; Pérdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia, grado 2: síntomas moderados: limitación parcial, grado 3: Síntomas severos con limitación del autocuidado, grado 4: Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente indicada, grado 5: muerte.

Variables independientes:

- Edad
 - Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
 - Definición Conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.

- Definición Operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener al inicio del tratamiento. Para este estudio, lo agruparemos en quinquenios
 - Escala de Medición: Número de años en quinquenios.
 - Fuente: Expediente Clínico.

- Tipo histológico
 - Tipo de variable: cualitativa nominal
 - Definición conceptual: se refiere a la estirpe histológica de la célula tumoral: adenocarcinoma, células claras, seroso, indiferenciado.
 - Definición operacional: variante histológica de la neoplasia: adenocarcinoma, células claras, seroso, indiferenciado, otros.
 - Escala de medición: adenocarcinoma, células claras, seroso, indiferenciado, otros.
 - Fuente: expediente clínico

- Grado histológico:
 - Tipo de variable: cualitativa ordinal
 - Definición conceptual: se refiere al grado de diferenciación de las células tumorales en relación a la arquitectura glandular, bien, moderada o pobremente diferenciado.
 - Definición operacional: grado de diferenciación de las células tumorales, grado 1 o bien diferenciado, grado 2 o moderadamente diferenciado, grado 3 o pobremente diferenciado.
 - Escala de medición: grado 1, grado 2, grado 3
 - Fuente: expediente clínico

- Tiempo de inicio de adyuvancia en semanas
 - Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.

- Definición Conceptual: Tiempo en semanas desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento adyuvante.
 - Definición Operacional: Tiempo transcurrido en semanas desde la cirugía, hasta el inicio del tratamiento adyuvante.
 - Escala de Medición: 1 a 4 semanas, 5 a 8 semanas, 9 a 12 semanas.
 - Fuente: Expediente Clínico

- Esquema de quimioterapia:
 - Tipo de variable: cualitativa ordinal
 - Definición conceptual: Fármaco citotóxico empleado e intervalo de tiempo de aplicación.
 - Definición operacional: fármaco empleado e intensidad de dosis
 - Escala de medición: carboplatino – paclitaxel, cisplano – epirrubicina, otros.
 - Fuente: expediente clínico

- Numero de ciclos de quimioterapia
 - Tipo de variable: cuantitativa discreta
 - Definición conceptual: número de ciclos de quimioterapia administrados en unidad de tiempo
 - Definición operacional: número de ciclos de quimioterapia administrados.
 - Escala de medición: menos de 4, 4, más de cuatro
 - Fuente: expediente clínico

- Ajuste de dosis de quimioterapia
 - Tipo de variable: cualitativa dicotómica
 - Definición conceptual: reducción en cantidad de fármaco administrado, secundario a pobre tolerancia del paciente por toxicidad.
 - Definición operacional: reducción de dosis de quimioterapia

- Escala de medición: sí, no
- Fuente: expediente clínico

Análisis estadístico:

La técnica para la recolección de los datos, fué la revisión directa del expediente clínico por parte del investigador. Se tiene una base de datos en el servicio de Oncología édica y Ginecolgía oncológica. Se revisó la historia clínica de las pacientes, así como notas de evolución complementarias y de seguimiento; estudios de laboratorio, además del reporte de patología completo, para corroborar etapificación, incluyendo histología y grado histológico,

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentarán en medias, rangos y medianas.

Para el cálculo de la supervivencia libre de enfermedad, se empleará el método de Kaplan Meier.

El análisis estadístico se realizará con el programa Microsoft Excel e IBM SPSS, versión 21 para Windows.

ASPECTOS ÉTICOS:

Esta investigación, tiene como fin explorar a través de la observación y recolección de datos de los expedientes clínicos, los objetivos ya mencionados. Esto no involucra intervención o alteración de ningún tipo de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en la muestra seleccionada.

Cabe señalar, que durante todo este proceso se garantiza la confidencialidad y reserva de los sujetos implicados en el estudio. Además los resultados obtenidos serán presentados como datos generales y no individuales.

Consentimiento informado: Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se señala en el artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas,

podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, se podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

RECURSOS

Humanos: Recolección de datos será realizado por el investigador principal.

Financieros: No se recibirá apoyo financiero por parte del Instituto u otra dependencia.

Físicos: Expediente clínico físico, Sistema de cómputo que cuenten con acceso al Sistema de Consulta Externa de Hospitales (SICEH) del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se muestra cronograma de actividades en anexo 5.

RESULTADOS:

El análisis fue realizado en 72 pacientes con cáncer de endometrio etapa clínica III, que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia de forma secuencial en el periodo comprendido de enero de 2014 a marzo de 2017.

La edad promedio fue de 59 años, con un rango de 26 a 87 años. En cuanto a la histología, el 29.26 % (21) fueron seroso papilar, el 54.16% (39) endometriode, el 12.5% (9) ceulas claras y el 4.16% (4), correspondió a otra histología. De acuerdo a la etapa clínica, 25 % (18) fueron IIIA, 19.44% (14) IIIB, y 55.55% (40) fueron IIIC. (Tabla 1)

EDAD	26 – 87 AÑOS (59)
HISTOLOGIA	
SEROSO	21 (29.26 %)
ENDOMETRIOIDE	39 (54.16 %)
CEL CLARAS	9 (12.5 %)
OTRO	3 (4.16 %)
ETAPA CLINICA III	
A	18 (25 %)
B	14 (19.44 %)
C	40 (55.55 %)
GRADO HISTOLÓGICO	
1	5 (6.94%)
2	18 (25%)
3	49 (68.06%)

Tabla 1. Características de las pacientes.

En cuanto al tratamiento se refiere, se reportó el tiempo en semanas posterior a la cirugía en que las pacientes iniciaron quimioterapia, 12.5 % (9) iniciaron antes de 4 semanas posterior al evento quirúrgico, 54.16% (39) entre la semana 5 y 8, 33.33% (24) iniciaron entre la semana 9 y 12. De acuerdo al esquema de quimioterapia empleado, el 84.72 % (61) de las pacientes recibieron quimioterapia a base de carboplatino – paclitaxel, el 15.28 % (11) recibieron quimioterapia a base de epirrubicina – cisplatino. Se reportó el número de ciclos de quimioterapia

que recibió cada paciente, 8.33% (6) recibieron menos de 4 ciclos, 75 % (54) recibieron 4 ciclos, y 16.66 % (12) recibieron más de 4 ciclos de quimioterapia. Todas las pacientes recibieron radioterapia.

TIEMPO DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA < 4 SEMANAS 5 – 8 SEMANAS > 9 SEMANAS	9 (12.50 %) 39 (54.16 %) 24 (33.33 %)
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA CARBOPLATINO – PACLITAXEL EPIRRUBICINA – CISPLATINO	61 (84.72 %) 11 (15.28 %)
NUMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA < 4 CICLOS 4 CICLOS > 4 CICLOS	6 (8.33 %) 54 (75 %) 12 (16.66 %)

Tabla 2. Distribución de la población de acuerdo al tipo de tratamiento.

En cuanto a toxicidad se refiere, se reportaron en grado el número de pacientes que presentaron toxicidad hematológica, gastrointestinal y neurológica.

El 13.88% (10) presentó anemia grado 1, 8.33% (6) grado 2, y en 3 pacientes se presentó anemia grado 3. Dos pacientes presentaron trombocitopenia grado 4, 4 pacientes grado 2, y una paciente grado 1. En cuanto a neutropenia, 3 pacientes presentaron grado 4, y 7 pacientes grado 3. (Tabla 3)

Tipo de toxicidad	Sin toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	53 (73.61%)	10 (13.88%)	6 (8.33 %)	3 (4.16%)	0
Trombocitopenia	65 (90.27%)	1 (1.38 %)	4 (5.55%)	0	2 (2.77%)
Neutropenia	47 (65.27%)	10 (13.88%)	5 (6.94%)	7 (9.72%)	3 (4.16%)

Tabla 3. Toxicidad hematológica

En cuanto a toxicidad gastrointestinal, 4.16 % (3) presentó diarrea grado 3, y 70.83% (51) no presentó diarrea. Sólo el 8.33% (6) de las pacientes presentaron vómito grado 1 y 2. (Tabla 4)

Toxicidad gastrointestinal	Sin toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Diarrea	51 (70.83 %)	6 (8.33 %)	12 (16.66 %)	3 (4.16%)
Vómito	66 (91.66 %)	4 (5.55 %)	2 (2.77 %)	0

Tabla 4. Toxicidad gastrointestinal

En relación a la toxicidad neurológica, se presentó neuropatía grado 3 en 4.16% (3), grado 2 en 9.72% (7), y en 72.22% (52), no se presentó neuropatía.(Tabla 5)

Toxicidad neurológica	Sin toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Neuropatía	52 (72.22 %)	10 (13.8%)	7 (9.72 %)	3 (4.16 %)

Tabla 5. Toxicidad neurológica.

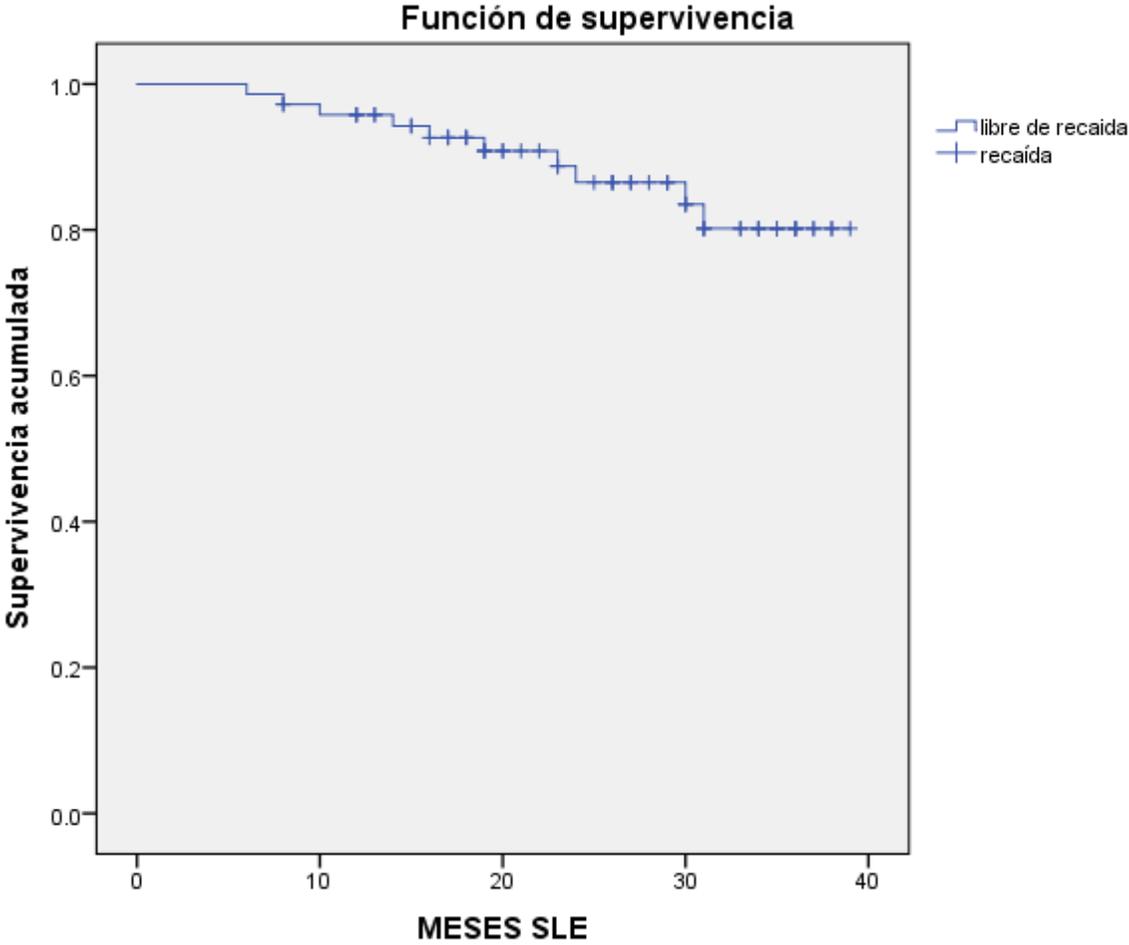
Se analizó la sobrevida libre de enfermedad, considerando el tiempo transcurrido desde el inicio de quimioterapia, hasta la evidencia de recurrencia por estudios de imagen, pérdida de seguimiento de la paciente, o hasta la fecha de corte de estudio en marzo de 2017. Este tiempo fu medido en meses.

Al cierre de este estudio, 56 pacientes siguen en vigilancia, 10 presentaron recurrencia, y 6 se perdieron en el seguimiento. (Tabla 6)

Fenómeno	n	%
Vigilancia	56	77.77%
Pérdida	6	8.33 %
Recurrencia	10	13.88 %
SNC	2	2.77 %
Pulmón	3	4.16 %
Pélvica	4	5.55 %
Ganglionar	1	1.38 %

Tabla 6. Desenlace del paciente al término del estudio.

Se analizó la sobrevida libre de enfermedad, considerando la fecha de inicio de quimioterapia adyuvante, hasta que se documentó recaída de la enfermedad por estudio de imagen, al momento de la fecha de corte, 13.88 % (10) de las pacientes presentaron recaída de la enfermedad. En el seguimiento a 40 meses, la media en meses de SLE no fue alcanzada. La paciente con menor tiempo de SLE fue de 6 meses, la paciente con mayor tiempo de SLE reportada fue de 38 meses.



DISCUSIÓN:

En la actualidad, aún no se encuentra definida la mejor estrategia de tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, especialmente en EC III.

Para las etapas clínica IIIA a IIIC, las opciones de tratamiento más recomendadas son tratamiento sistémico, con radioterapia a pelvis, con o sin braquiterapia.

En nuestro estudio, en un seguimiento a 40 meses, la SLE reportada es de 86 %.

El estudio GOG 122, fase III, se estudió el beneficio de radioterapia vs quimioterapia a base de doxorubicina y cisplatino, con beneficio en SLE y Sobrevida global a favor del grupo de quimioterapia, en el seguimiento a 60 meses, 50 % de las pacientes estaban libres de enfermedad, comparado con 38 % en el grupo de radioterapia (12).

Según los resultados del análisis combinado de NSGO 9501 / EORTC 55991 y los ensayos aleatorizados MaNGO-ILIADE III, la adición de quimioterapia adyuvante (cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino, antes o después de la RT) se asoció con una mejora significativa en la SLE a 5 años (78% vs 69%, $P = 0.009$), y una tendencia hacia una mejor SG (82% vs 75%, $p = 0.07$). (13)

En el estudio fase II de RTOG 9708, 46 pacientes se sometieron al uso de RT pélvica concurrente con dos ciclos de cisplatino (50 mg / m² días 1 y 28) seguidos de cuatro ciclos adicionales a intervalos de 28 días de cisplatino (50 mg / m²) y paclitaxel (175 mg / m²) en infusión de 24 hrs. Las tasas de SLE informadas a 4 años fueron del 85% para todo el grupo y 77% para pacientes en estadio III. (14)

En el estudio PORTEC 3, se investigó el beneficio de quimioterapia adyuvante durante y posterior a RT, se aleatorizaron las pacientes a dos brazos, RT (48.6 Gy en 1.8 Gy fracciones) o QT – RT (dos ciclos de cisplatino 50 mg/m² día 1 y 28 de

RT, seguido de 4 ciclos de carboplatino AUC 5, y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. La SLE reportada a 3 y 5 años fue de 79.7% (QT -RT) vs 71.8% (RT), y a 5 años 75.5% vs 68.9%, (p=0.078). Específicamente las pacientes con EC III EC tuvieron SLE a 5 años de 63.9 % (QT – RT) vs 58% (RT) p = 0.03, sin impacto en sobrevida global. (20)

Aunque el seguimiento fue de 40 meses, nuestra SLE tiene tendencia a ser equiparable a la reportada en los estudios comentados, con adecuada tolerancia.

CONCLUSIONES:

En nuestro Centro, el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio EC III a base de quimioterapia y posterior radioterapia, ofrece un beneficio de SLE de 77.7% a 40 meses, similar a la reportada en literatura internacional, con adecuada tolerancia; efectos adversos grado 3 y 4, reportados en menos de 10 % de las pacientes. Este estudio, demuestra el beneficio en SLE con este esquema de tratamiento en este grupo de pacientes.

ANEXO 1

ESTADIFICACIÓN ACTUALIZADA DEL CANCER DE ENDOMETRIO POR LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA (FIGO) 2009.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
ETAPA I	Tumor confinado al cuerpo uterino.
ETAPA IA	Sin invasión de más del 50 por ciento del miometrio
ETAPA IB	Invasión igual o más del 50 por ciento del miometrio.
ETAPA II	Tumor que invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.
ETAPA III	Propagación del tumor local y / o regional.
ETAPA IIIA	Tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y / o anexos.
ETAPA IIIB	Afectación vaginal y / o parametrios.
ETAPA IIIC	Metástasis a la pelvis y / o ganglios linfáticos para aórticos. IIIC 1: Ganglios pélvicos positivos. IIIC 2: Ganglios para aórticos positivos, con o sin ganglios pélvicos positivos.
ETAPA IV	Tumor que invade la vejiga y / o mucosa intestinal, y / o metástasis a distancia.
ETAPA IVA	Invasión tumoral de vejiga y / o intestino
ETAPA IVB	Metástasis a distancia, incluyendo ganglios intra abdominales y / o ganglios linfáticos inguinales.

ANEXO 2

Common Terminology Criteria por Adverse Events (CTCAE) Versión 4

EVENTOS ADVERSOS HEMATOLOGICOS

Evento Adverso	1	2	3	4	5
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	<8.0 g/dL	Anemia que amenaza la vida que requiere intervención inmediata	Muerte
Leucocitos	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³	Muerte
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³	Muerte
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³	Muerte

ANEXO 3

Common Terminology Criteria por Adverse Events (CTCAE) Versión 4

EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Evento Adverso	1	2	3	4	5
Diarrea	Aumento de menos de 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal	Aumento de 7 a 10 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización;	Diarrea que amenaza la vida que requiere intervención urgente	Muerte

	estoma comparado con basal		aumento severo en gasto por estoma		
Vomito	1 -2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs	3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs	6 o más episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs, necesario colocación de tubo de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización.	Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente indicada	Muerte

ANEXO 4

Common Terminology Criteria por Adverse Events (CTCAE) Versión 4

EVENTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

Evento Adverso	1	2	3	4	5
Neuropatía periférica sensitiva	Asintomático; Pérdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia	Síntomas moderados: limitación instrumental	Síntomas severos: limitación del autocuidado	Consecuencias que amenazan la vida; Intervención urgente indicada	Muerte

Cronograma de actividades (anexo 5)

AÑO 2018			
Mes	Febrero	Febrero	Marzo
Elaboración de antecedentes	XX		
Solicitud de evaluación por el comité local de investigación	XX	XX	
Recolección de datos		XX	
Obtención y análisis de resultados			XX
Examen de titulación			XX

BIBLIOGRAFIA:

1. <http://globocan.iarc.fr>.
2. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J clin* 2015;65:5-29
4. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015
5. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73
6. Timmerman A, Opmeer BC, KhankS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 160–167.
7. Clark TJ, Volt D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *J Am Med Assoc* 2012; 288: 1610–1621.
8. Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol* 2012; 21: 468–473.
9. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;31: 560–56.
10. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
11. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 166–171
12. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients

- with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–233.
13. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431.
 14. Greven K, Winter K, Underhill K et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 155–159.
 15. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L et al. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 6–11.
 16. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009, 105 2:103.
 17. Mahdi H, Kumar S, Al – Wahab Z, Ali – Fehmi R, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG*, 2013 Mar; 120: 384 -91
 18. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer, a meta – analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118:14.
 19. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al- Kadhuri M, Kew F, Laparoscopy versus laparotomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2012
 20. Stephanie M. de Boer. Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. *JCO ASCO Journals* 2017.