



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL
CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II**

TESIS

Para obtener el grado especialista en

GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO CASTILLO GALEAZZI

TUTOR:

DR. DAVID FRANCISCO CANTU DE LEON



MÉXICO DF

2015



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.

SÍNTESIS

Objetivo: Comparar los resultados oncológicos en las mujeres manejadas con histerectomía radical (manejo estándar) vs histerectomía extrafascial (manejo propuesto) dentro del tratamiento del cáncer de endometrio etapa clínica II. Analizar los factores pronósticos en relación con dicha etapa clínica así como las características detectadas en cada paciente de acuerdo al tipo de histerectomía en el manejo quirúrgico de esta patología y tras la adyuvancia.

Métodos: Estudio de casos y controles. De enero 1998 a diciembre 2011 se registraron 692 casos de carcinoma endometrial de los cuales se analizó el expediente encontrando una muestra de 54 pacientes etapa clínica II elegibles para el estudio. La edad promedio fue 54 años, se compararon los resultados de 16 casos sometidos a histerectomía radical (HR) (30%) contra 38 sometidos a histerectomía extrafascial (HE) (70%)

Resultados: Al comparar los grupos HE vs HR la tasa de supervivencia global a 5 años fue de 92% vs 100% ($p=0.368$) respectivamente, y la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue de 88% vs 100% ($p=0.369$). Las características demográficas de ambos grupos fueron similares para edad, índice de masa corporal, factores de riesgo y comorbilidades. En los detalles de cirugía se observó un mayor tiempo quirúrgico (213 min vs 317 min, $p=0.001$) y una tasa de sangrado mayor (429ml vs 800ml, $p=0.013$) para los procedimientos radicales, con una tasa similar en relación a las complicaciones transquirúrgicas y postoperatorias. Respecto a los resultados histopatológicos, ambos grupos manejaron tamaños tumorales similares (3 vs 4cm, $p=0.0287$), en todos los casos los márgenes fueron negativos, no se demostró afección de los parametrios y fueron similares en relación a la presencia de factores pronósticos (histología endometrioide, grado histológico, afección a istmo, invasión miometrial, invasión linfovascular). El manejo adyuvante fue en 53 de los 54 casos basado en radioterapia, sin observarse cambios por grupo respecto al tipo de intervención (teleterapia vs braquiterapia), dosis indicada o complicaciones tempranas y tardías presentadas en ambos grupos.

Conclusión: La histerectomía extrafascial en el tratamiento del carcinoma endometrial histología endometrioide es una opción adecuada para el control oncológico con menores riesgos para las mujeres con etapa clínica II. Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar el valor preciso de un tratamiento menos radical en una entidad de esta naturaleza.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	4
2. Planteamiento, definición y delimitación del problema.....	6
3. Antecedentes.....	7
4. Justificación.....	28
5. Hipótesis o pregunta de investigación.....	29
6. Objetivos.....	30
7. Material y Métodos.....	31
8. Consideraciones Éticas.....	35
9. Resultados.....	36
10. Discusión.....	43
11. Conclusiones.....	48
12. Recomendaciones.....	49
13. Bibliografía.....	50

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es una de las neoplasias más comunes del tracto genital femenino en México, a seguir del cáncer de cérvix y de ovario.¹⁻³ La supervivencia global a 5 años es 75-90% para mujeres con tumores en etapa clínica I-II y de 20-65% en etapa clínica III-IV.⁴

Creasman y colaboradores en 1987 publican un estudio patológico quirúrgico del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) que identificó varios factores pronósticos, incluidos la edad al momento del diagnóstico, así como otros que dividió en uterinos y no uterinos. Los factores uterinos incluyen el tipo histológico, grado tumoral, profundidad de la invasión miometrial, la invasión del istmo uterino o del estroma cervical y la afección al espacio linfovascular. Los factores no uterinos son la afección de anexos, diseminación intraperitoneal, citología peritoneal positiva para malignidad y afección de ganglios pélvicos y/o para-aórticos.⁵

La mayoría de estos factores se incorporaron a la etapificación quirúrgica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).⁶ Al igual que la etapificación de FIGO, la edad mayor e histologías pobremente diferenciadas o también llamadas de histologías desfavorables, como papilar seroso y carcinoma de células claras, son factores de pobre pronóstico, por sí mismos, para la supervivencia.⁷⁻⁸

Para el tratamiento del cáncer endometrial la cirugía es el manejo de elección en todas las mujeres medicamente operables con carcinoma endometrial en etapa temprana (I y II), para así determinar la necesidad de terapia adyuvante.⁹⁻¹⁰

En el caso de sospecha de afección del estroma cervical (EC II) mediante métodos de imagen como la resonancia magnética o bien su confirmación por biopsia, el manejo quirúrgico estándar consiste en histerectomía radical con salpingo-ooferectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y para-aórtica con el fin de lograr una extirpación completa de la lesión así como una etapificación quirúrgica adecuada y posteriormente valorar los factores pronósticos que indiquen o no la necesidad de un manejo adyuvante.^{4,11-12}

Actualmente no está bien determinado el beneficio de la histerectomía radical en las mujeres con cáncer endometrial EC II ya que no existen estudios

prospectivos al respecto y la indicación se basa series de casos retrospectivas. Debido a una mejoría en las técnicas de radioterapia y los resultados promisorios de la quimioterapia, el papel de la histerectomía radical ha sido sujeto de debate en los últimos años.¹³

2. PLANTEAMIENTO, DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El carcinoma de endometrio constituye uno de los tumores ginecológicos más comunes; se asocia con un pronóstico relativamente favorable debido a que la mayoría se diagnostican en una etapa temprana de la enfermedad siendo el adenocarcinoma endometriode la histología más común.¹⁴ La edad al momento del diagnóstico, el estado menopáusico, así como los factores uterinos y no uterinos son de vital importancia para el pronóstico.⁵ La supervivencia global a 5 años es 75-90% y 20-65% para las mujeres con tumores en etapas clínicas I-II y III-IV respectivamente.⁴

La etapa clínica II (EC II) definida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como afección del estroma cervical,⁶ de acuerdo a los lineamientos mexicanos y extranjeros se maneja de inicio con una cirugía etapificadora que incluye una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y para-aórtica para posteriormente valorar una terapia adyuvante.⁵⁻¹³

La histerectomía radical en comparación con una histerectomía extrafascial presenta mayor riesgo de complicaciones incluyendo mayor tiempo quirúrgico, necesidad de hemocomponentes y riesgo de fístulas y lesiones tanto de la vía urinaria como intestinal, lesiones nerviosas que produzcan trastornos urogenitales y otras complicaciones asociadas los cuales pueden incrementarse cuando requieren de un tratamiento adyuvante con radioterapia externa o braquiterapia.¹³

Con base en lo anterior y debido a las mejoras en las diversas técnicas de radioterapia actuales, se hacen las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad al comparar una histerectomía radical con una histerectomía extrafascial en la cirugía etapificadora en las mujeres con cáncer de endometrio EC II? ¿Se modifica la presencia de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias así como aquellas asociadas a un manejo adyuvante al realizar una histerectomía extrafascial en lugar de una radical en la cirugía etapificadora del cáncer de endometrio EC II sin sacrificar el control oncológico de la enfermedad?

3. ANTECEDENTES

El cáncer de endometrio constituye la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en el mundo. Esto se debe a que se encuentra relacionada con el incremento en la expectativa de vida, el uso de tamoxifeno y el aumento de obesidad.⁵ Es típicamente un cáncer de mujeres postmenopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años.¹⁵

En Estados Unidos de América, de acuerdo a las estadísticas del Sistema de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (*SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results* por sus siglas en inglés) del 2000 al 2007 el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar en frecuencia.¹⁵

En México, de acuerdo a los registros del INEGI, el cáncer del cuerpo del útero representó para el 2008 el 1.1% de tumores malignos en la mujer y 0.8% en la población en general (**TABLA 1**). Según el registro histopatológico de neoplasias, para el año 2003 se registraron 1552 casos nuevos con 248 muertes.¹⁶⁻¹⁷

Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo 2008			
Tipo de tumor maligno	Total	Hombres	Mujeres
Total	100.0	100.0	100.0
Leucemias	8.7	15.2	5.6
Mama	5.8	0.4	8.3
Cuello del útero	3.3	0.0	4.8
Ovario	2.1	0.0	3.1
Tráquea, bronquios y pulmón	2.0	4.1	1.0
Próstata	1.9	6.0	0.0
Del estómago	1.8	3.1	1.1
Del colon	1.8	3.2	1.2
Higado	1.2	1.9	0.8
Del rectosigmoides, recto y ano	1.1	2.0	0.7
Vejiga	1.0	2.2	0.4
Labio, cavidad bucal y faringe	0.9	1.9	0.5
Páncreas	0.9	1.5	0.7
Cuerpo del útero	0.8	0.0	1.1
Melanoma y otro tumores de la piel	0.5	0.6	0.3
Esófago	0.4	1.1	0.1
Otros	65.8	56.8	70.3

TABLA 1. Tomado de INEGI. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008. <http://www.inegi.org.mx>

El pronóstico del cáncer de endometrio en etapas tempranas es favorable, con tasas de supervivencia global (SG) de hasta 80%, a diferencia de los estadios avanzados en los que puede caer a menos del 50%.⁴

La mayoría de las mujeres inician tratamiento con una cirugía etapificadora a menos que exista alguna contraindicación. La cirugía incluye histerectomía con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica, la cual puede realizarse por vía laparotomía, laparoscopia tradicional o incluso robótica asistida. Posterior a la cirugía, la necesidad de tratamiento adyuvante estará basado en el reporte histopatológico definitivo y la histología que pueden resultar diferentes al reporte de la biopsia inicial hasta en un 30% de los casos.⁷ El espécimen quirúrgico proporcionará información adicional sobre la profundidad de invasión, la permeación al espacio linfovascular, el tamaño tumoral así como la extensión de la enfermedad extrauterina si es que se incluye una linfadenectomía y biopsia de peritoneo en el procedimiento quirúrgico. El riesgo de recurrencia puede entonces estimarse de acuerdo a los factores histopatológicos llevando a un análisis riesgo-beneficio del tratamiento adyuvante.¹⁸

En las mujeres en etapa clínica temprana el desarrollo del mejor plan de manejo involucra un balance delicado entre el riesgo de recurrencia que resulta del subtratamiento (reportado 15 a 25%) y del riesgo de complicaciones por sobretratamiento (hasta 25%). El sobretratamiento puede ocurrir desde la intervención quirúrgica (15%) hasta las terapias adyuvantes (reportado hasta un 25%).¹⁹

3.1 FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar cáncer de endometrio es la exposición de estrógenos sin oposición.⁹ Estudios de casos y controles reportan un riesgo aumentado de 2 a 10 veces más, en comparación con la población femenina en general.²⁰⁻²¹

Como resultado de la producción de estrógeno en el tejido adiposo, la obesidad es también un factor importante de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio. Las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) por arriba de 30 kg/m² aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio hasta 2 a 3 veces. De igual manera el riesgo relativo (RR) por muerte incrementa con el IMC para mujeres con cáncer de endometrio: para un

IMC de 24 a 30 el RR de muerte es de 2.53, con IMC entre 35 y 40 es de 2.77 y aquellas con valores mayores de 40 tienen un RR de 6.23.¹⁰

El tamoxifeno es asociado con un incremento de riesgo de cáncer de endometrio; en mujeres con cáncer de mama que usan tamoxifeno, el RR de desarrollar cáncer de endometrio en comparación es 7-5 veces mayor que el grupo control.⁹

La nuliparidad y la diabetes mellitus incrementan de 2 a 3 veces la incidencia de la enfermedad.^{10, 22}

El cáncer endometrial también puede ser causado por mutaciones genéticas esporádicas, en alrededor del 5% de las mujeres, la cual ocurre 10 a 20 años antes del cáncer esporádico. Se debe considerar un tamizaje en este tipo de casos, como en el síndrome de Lynch especialmente en mujeres menores de 55 años. Mujeres con éste síndrome tienen un riesgo aumentado del 40 al 60% para cáncer endometrial, por lo que su vigilancia estrecha debe ser recomendada.²³

Las lesiones precursoras como la hiperplasia endometrial se han asociado con el desarrollo de carcinoma endometriode. Mujeres con hiperplasia compleja con atipia tienen un riesgo de 29% de desarrollar cáncer endometrial de tipo endometriode e incluso hasta en el 40% de mujeres con este tipo de hiperplasia coexiste un adenocarcinoma endometriode al momento del diagnóstico. En las hiperplasias sin atipia, el riesgo es menor, siendo para la hiperplasia simple del 1% y para la compleja sin atipias del 3%.¹⁰

3.2 CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA

En el espectro de los adenocarcinomas endometriales el adenocarcinoma de tipo endometriode es la forma más común (también denominado tipo I), constituyendo cerca del 90% de todos los casos.²⁴ Se clasifica por grado de diferenciación, el cual se determina en base a dos factores:²⁵

- Porcentaje de áreas sólidas:
 - Grado 1: menos del 5%
 - Grado 2: del 5 hasta el 50%
 - Grado 3: más del 50%

- Grado nuclear: La presencia de atipia citológica marcada aumenta un grado al determinado por el porcentaje de áreas sólidas.

El resto de los adenocarcinomas endometriales, aproximadamente un 10%, denominados tipo II o también llamados histologías desfavorables, lo constituyen los tipos seroso papilar, células claras, indiferenciados, mixtos, epidermoides y neuroendócrinos. Todas estas variantes se consideran de alto grado por su comportamiento agresivo, asociado a menudo con invasión miometrial profunda e invasión al espacio perineural, así como una marcada tendencia a la diseminación intraperitoneal y un alto riesgo de recurrencia.^{26, 27}

3.3 ETAPIFICACION

La clasificación por etapas clínicas en el cáncer endometrial es quirúrgica-histológica, de acuerdo a la actualización 2009 estipulada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO):⁶

- **ETAPA I:** Tumor confinado al cuerpo uterino
 - **IA:** Tumor intramucoso o con invasión al miometrio menor al 50% de su grosor.
 - **IB:** Invasión al miometrio igual o mayor al 50%.

- **ETAPA II:** Tumor que invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.

- **ETAPA III:** Se divide en 3:
 - **IIIA:** Tumor que invade la serosa del útero y/o los anexos.
 - **IIIB:** Tumor que afecta vagina y/o parametrios
 - **IIIC:** Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos.
 - **IIIC1:** Afección de ganglios pélvicos
 - **IIIC2:** Afección de ganglios para-aórticos

- **ETAPA IV:** Se divide en 2:
 - **IVA:** Invasión tumoral a mucosa vesical y/o mucosa intestinal
 - **IVB:** Metástasis a distancia

Además, se debe agregar el grado histológico en los casos de adenocarcinoma endometriode, los cuales se determinan como se mencionó en el apartado anterior.

3.4 FACTORES PRONOSTICOS

El tratamiento adyuvante postoperatorio se basa en los factores pronósticos mayores para recurrencia y supervivencia que son edad, etapa clínica, tipo histológico, grado histológico, invasión miometrial, tamaño tumoral, invasión del espacio linfovascular, afección del istmo uterino, afección del estroma cervical y metástasis a ganglios regionales. El manejo adyuvante se ha ajustado en base a la presencia o ausencia de estos factores, estratificando grupos de riesgo que se definirán más adelante.²⁸⁻³⁰

EDAD

Las mujeres menores de 60 años tienen un pronóstico significativamente mejor con una SG reportada de hasta 74% a 5 años, en comparación con las mayores de 70 años cuya supervivencia se reporta menor al 60%.³¹

ETAPA CLÍNICA

La mayor parte de las mujeres con cáncer de endometrio es diagnosticada en etapas tempranas, con buen pronóstico. Sin embargo, en etapas avanzadas la SG a 5 años decae, siendo del 85-90% para etapas I hasta menos del 25% en etapas IV (**TABLA 2**).^{10, 32}

FIGO 2009	Frecuencia	SG a 5 años
EC I	70-80%	85-90%
EC II	5-15%	75%
EC III	5-10%	25%
EC IV	< 5%	< 25%

TABLA 2. Frecuencia de presentación y SG a 5 años por etapas clínicas en cáncer de endometrio.¹⁸

TIPO HISTOLÓGICO

La histología endometriode tiene mejor pronóstico con una SG reportada de 83% a 5 años, a diferencia de otras histologías no endometrioides las cuales se caracterizan por un comportamiento más agresivo.²⁸ El carcinoma seroso papilar suele tener un comportamiento altamente agresivo, presentándose principalmente en mujeres mayores de 65 años y se ha reportado una SG a 5 años de 53%. Respecto a la histología de células claras, la SG a 5 años es de 62%. Ambas histologías presentan con una tasa de afección ganglionar pélvica del 9% y paraaórtica del 18% (TABLA 3).¹⁰

FIGO 2009	Endometriode	Células Claras	Seroso Papilar
EC I	90%	85%	80%
EC II	80%	63%	41%
EC III	68%	49%	38%
EC IV	26%	0%	0%

TABLA 3. Supervivencia a 5 años de acuerdo a etapa clínica por histología en cáncer de endometrio.¹⁰

GRADO HISTOLÓGICO

Es un indicador pronóstico que se asocia en forma directa con la profundidad de invasión miometrial. En general, a mayor grado tumoral, la probabilidad de profundidad en la invasión miometrial mayor al 50% se incrementa, siendo del 6% para el grado 1, 23% para grado 2 y 33% para grado 3, de acuerdo a la serie más reciente descrita por Chi, Barakat y colaboradores en 2008 para 349 casos etapificados quirúrgicamente en etapa clínica I endometriode (TABLA 4).^{10,18}

Profundidad de invasión miometrial	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Total (%)
Ninguna	49 (73.7)	45 (24.7)	16 (18.4)	110 (31.5)
<1/2	26 (32.5)	96 (52.7)	42 (48.3)	164 (47.0)
>1/2	5 (6.2)	41 (22.5)	29 (33.3)	75 (21.5)
Total	80 (22.9)	182 (52.1)	87 (24.9)	349 (100)

TABLA 4. Relación entre grado tumoral y profundidad de invasión miometrial.¹⁸

INVASIÓN MIOMETRIAL

La profundidad de la invasión miometrial, principalmente en asociación con el grado histológico, se relaciona con la incidencia de metástasis ganglionar y extralinfática (TABLA 5).¹⁰

Profundidad de invasión miometrial	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Total (%)
Ninguna	0/49 (0)	2/45 (4)	0/16 (0)	2/110 (2)
Mitad interna	0/26 (0)	10/96 (10)	3/42(7)	13/164 (8)
Mitad externa	0/5 (0)	7/41 (17)	8/29 (28)	15/75 (20)
Total	0/80 (0)	19/182 (10)	11/87 (13)	30/349 (9)

TABLA 5. Incidencia de metástasis en ganglios pélvicos en relación con el grado tumoral y la profundidad de invasión miometrial.¹⁸

Además, es un factor predictivo para fallas al tratamiento y recurrencia, reportándose recurrencias de hasta 5% en enfermedad confinada al endometrio hasta 46% en invasión mayor al 50% del grosor miometrial (TABLA 6).¹⁸

Profundidad de Invasión Miometrial	Grado	Riesgo de Afección Ganglionar	Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años
Intramucoso (IA)	1 - 3	<3%	>95%
<50% (IA)	1 o 2	10%	80%
>50% (IB)	1 o 2	17%	75%
>50% (IB)	3	28%	65%
Estroma Cervical (II)	Cualquier Grado	30%	50%

TABLA 6. Supervivencia y afección ganglionar basados en la profundidad de invasión y grado histológico.¹⁸

TAMAÑO TUMORAL

Como describieron Gusberg y colaboradores desde 1960, el tamaño de la lesión endometrial se utilizó como un factor pronóstico para recurrencia y afección ganglionar independiente del grado o la profundidad de la invasión miometrial.¹⁰

Kumar, Mariani y colaboradores en el 2008 presentaron un estudio prospectivo en el que analizaron diversos factores de riesgo en 742 pacientes con cáncer de endometrio, dentro de las mujeres de bajo riesgo (228 pacientes) reportaron que aquellas con carcinoma endometrioide grados 1 y 2 con afección miometrial menor al 50% y sin evidencia de enfermedad extrauterina, los tumores con una superficie menor a 2cm podrían ser tratados con histerectomía extrafascial de forma segura, ya que presentaron un riesgo casi cercano al 0% para afección ganglionar y riesgo de recurrencia. Tumores de mayor tamaño requerirán de una etapificación quirúrgica completa para determinar la necesidad de terapia adyuvante.³²

INVASIÓN AL ESPACIO LINFOVASCULAR

Es un factor de pronóstico que se asocia a afección ganglionar y a una mayor recurrencia a distancia. Se ha reportado hasta 23% de recurrencia en mujeres con estadios IB-IIA (clasificación FIGO 1988).³³

AFECCIÓN DEL ISTMO O SEGMENTO UTERINO INFERIOR

La mayoría de los cánceres del endometrio se desarrollan en el fondo y cuerpo uterino, siendo escasos los casos que afectan el segmento uterino inferior (3.0 a 6.3% de casos). Esta baja incidencia hace que haya pocos estudios sobre esta afección (**TABLA 7**).

Dentro de las características que se han reportado, la afección del istmo se asocia más con carcinoma endometrial tipo II que tipo I, principalmente asociado a síndrome Lynch (1-2% de todos los casos, en afección del istmo se asocia hasta 29% de los casos con este síndrome).³⁴

Parámetro	Tumor del Fondo Uterino	Tumor del Istmo Uterino
Receptores hormonales	54.5%	< 23%
Invasión miometrial >50%	12.1%	46.2%
Afección ganglionar	6.1 %	30.8%
Citología peritoneal positiva	15.2%	38.5%

TABLA 7. Comparación por ubicación del tumor en cáncer endometrial.³⁵

AFECCIÓN DEL ESTROMA CERVICAL

Aproximadamente el 10-15% de las mujeres con cáncer endometrial presentan afección al estroma cervical al diagnóstico, lo cual define la etapa clínica II de acuerdo a la clasificación 2009 establecida por la FIGO. Esta se asocia con una SG estimada a 5 años del 70-75%.³⁶ Aunque en el estudio de Morrow y colaboradores del GOG publicado en 1991, uno de los estudios prospectivos más grandes sobre etapificación quirúrgica, no se pudo demostrar con claridad si la invasión cervical *per se* disminuye la supervivencia debido a que está fuertemente asociada con otros factores pronósticos como la pobre diferenciación tumoral y la invasión profunda al miometrio. En este mismo estudio se demostró que si tiene un impacto en el riesgo de recurrencia, siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 69.8%.³⁷

La relevancia de este factor, como lo describió Rutledge en 1974, está en el riesgo de afección parametrial y a distancia, debido a una supuesta mayor accesibilidad a las estructuras vasculares inferiores del útero y linfovascuales del cuello cervical.³⁸ Sin embargo, en series donde el estudio histopatológico de las piezas demostró afección parametrial, menos del 5% presentaron afección al estroma cervical poniendo en duda esta relación.³⁹

AFECCIÓN GANGLIONAR

La afección de los ganglios linfáticos regionales se reconoce como un factor pronóstico dominante para recurrencia, con una SLE a 5 años para ganglios pélvicos afectados de 57.8% y para ganglios para-aórticos de 41.2%. Su afección esta en relación con otros factores, principalmente con la profundidad de la invasión miometrial, el grado histológico y la presencia de invasión al espacio linfovascular. En 2008, en el estudio previamente citado de Kumar, Mariani y colaboradores se analizó la afección ganglionar en relación al grado histológico y a la profundidad de la invasión miometrial; dentro de sus resultados se observó que en una invasión menor al 50% la tasa de ganglios afectados era del 8%, no así para invasión mayor al 50% del espesor miometrial donde la afección ganglionar aumentaba hasta el 20%, de igual manera en relación con el grado histológico que por grado 1 fue del 0%, para el grado 2 fue del 10% y para el grado 3 del 13%. Por lo tanto, las pacientes con invasión al miometrio mayor al 50% y grado histológico 3 fueron las que presentaron la mayor tasa de metástasis ganglionar (28%) (**TABLA 8**).^{18, 37}

Invasión	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Total (%)
Miometrial				
Ninguna	0/49 (0.0)	2/45 (4.0)	0/16 (0.0)	2/110 (2.0)
< 50%	0/26 (0.0)	10/96 (10.0)	3/42 (7.0)	13/164 (8.0)
≥ 50%	0/5 (0.0)	7/41 (17.0)	8/29 (28.0)	15/75 (20.0)
Total	0/80 (0.0)	19/182 (10.0)	11/87 (13.0)	30/349 (9.0)

TABLA 8. Incidencia de metástasis a ganglios pélvicos en relación con la profundidad de invasión al miometrio y el grado histológico.¹⁸

En relación con la permeación al espacio linfovascular, los ganglios pélvicos se encuentran afectados en 27% de casos contra solo 7% sin su presencia, y los ganglios para-aórticos presentan metástasis en 19% de casos con dicha permeación y solo en 9% sin ésta.⁵

Las mujeres con afección de ganglios pélvicos presentan afección para-aórtica en 51% de los casos y hasta 12% solo en los ganglios para-aórticos ubicados por arriba de la Arteria Mesentérica Inferior. En las mujeres sin afección ganglionar pélvica, el 3% tendrán afección para-aórtica oculta. El riesgo de metástasis ganglionares en los casos sin datos de enfermedad extrauterina es del 14% y en aquellos con datos de ésta, aumenta a 72%.⁴⁰

3.5 MANEJO QUIRURGICO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

Como se comentó previamente, la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica-histológica por lo que el procedimiento quirúrgico tiene dos fines: etapificador y terapéutico. Este procedimiento debe realizarse por un cirujano oncólogo o un ginecólogo oncólogo, lo que permite un mejor criterio durante la cirugía, además de reducir tiempos, riesgo de complicaciones y finalmente, los costos.⁴¹

Desde mediados del siglo pasado, el manejo del cáncer endometrial con extensión al cérvix ha sido dictado por la creencia de que dicha extensión tendría un comportamiento similar al cáncer cervical, dado su acceso a las estructuras linfovascuales inferiores del útero. Esto ha sido basado en estudios retrospectivos que demostraban una supervivencia superior en aquellas mujeres manejadas con histerectomía radical en lugar

de una histerectomía extrafascial, por lo que la histerectomía radical se ha convertido en el manejo estándar de estos casos con el fin de prevenir recurrencias parametrales o vaginales, es decir, tener un mejor control locorregional.^{11, 42}

Actualmente existe una pérdida relativa de consenso en relación al manejo más apropiado en estos casos: histerectomía radical vs histerectomía extrafascial, así como también existe en relación al papel y tipo de radioterapia (braquiterapia sola, teleterapia sola o una combinación de ambas).⁴³

La indicación actual para una histerectomía radical en cáncer de endometrio es la sospecha clínica o por imagen de afección al estroma cervical, o bien, su confirmación histológica.¹¹

TIPOS DE HISTERECTOMÍA

Basado en la definición de la Sociedad Japonesa de Ginecología Oncológica (*JSGO*, por sus siglas en inglés) descritas en 2010 por Nagase y colaboradores se reconocen 3 tipos de histerectomía (ver **Fig 1 y 2**):⁴³

- **Histerectomía extrafascial o tipo I (HE):** también conocida como histerectomía extrafascial, consiste en la extirpación del útero seccionando las estructuras de soporte de éste en el borde de unión con dicho órgano con remoción de escaso tejido vaginal a fin de no dejar tejido cervical residual.
- **Histerectomía radical modificada o tipo II (HRm):** consiste en la extirpación del útero con la sección de los ligamentos vesicouterinos, movilización de uréteres, y corte de las estructuras de soporte en su cruce con los uréteres, así como los ligamentos uterosacros a nivel de su tercio medio. La fascia posterior del ligamento vesicouterino no es separada o seccionada. Se realiza un corte vaginal de hasta 1.5-2cm.
- **Histerectomía radical o tipo III (HR):** en esta técnica la extirpación del útero se realiza con una extensión a los espacios paravesical y pararrectal con la sección de los ligamentos de soporte (cardinales) cerca a su nivel de inserción en la pared pélvica con una amplia remoción de tejido conectivo y vaginal, al menos 3 cm. Se movilizan ampliamente los uréteres y se seccionan el ligamento rectovaginal.

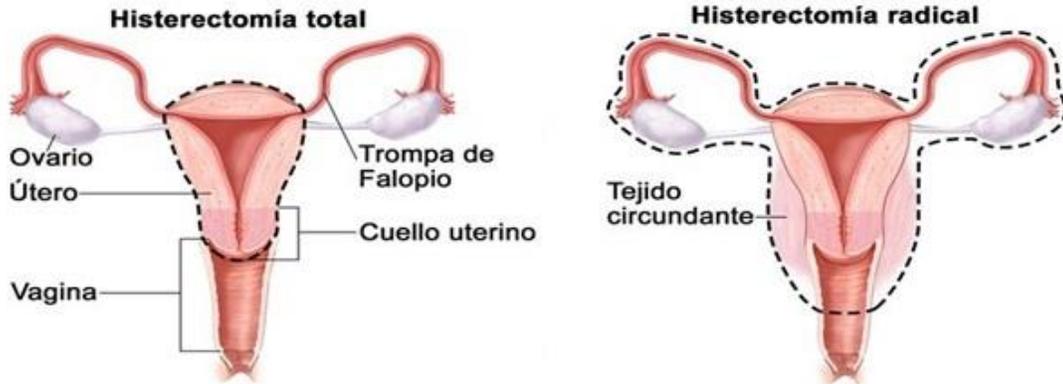


FIG 1. Histerectomía total (extrafascial) vs Histerectomía radical (tipos II y III).

Tomado de: <http://instrumentacionginecologica.com.mx>

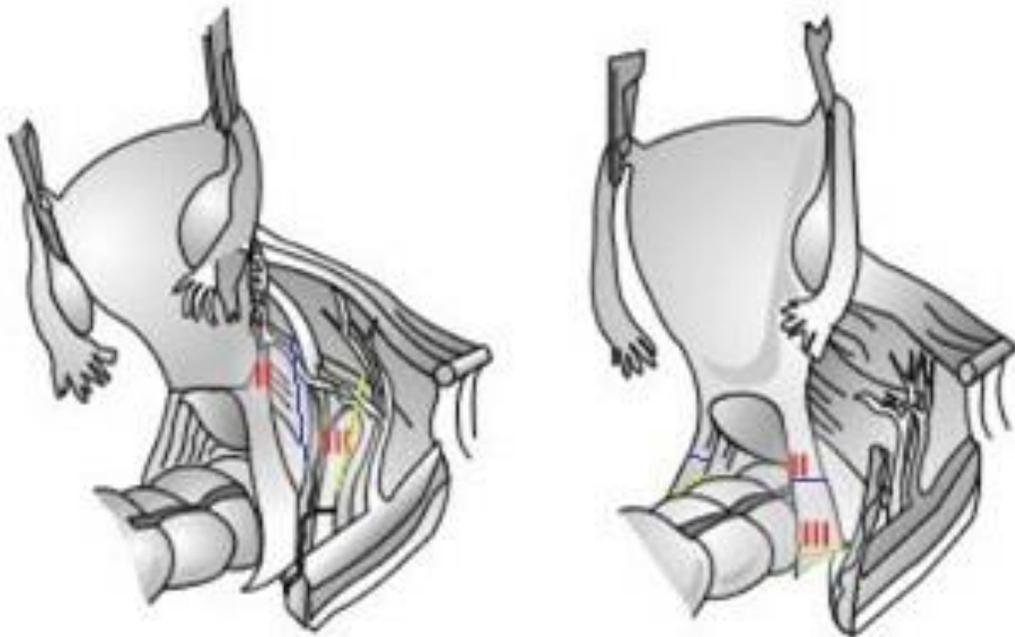


FIG 2. Diferencias entre histerectomía radical modificada (II) y radical (III). Se muestra en azul los niveles de corte en la tipo II en relación a los ligamentos cardinales y arteria uterina (medial a uréter) y los ligamentos uterosacros (tercio medio); en rojo para la tipo III en relación a los ligamentos cardinales, la arteria uterina y los ligamentos uterosacros (todos en su origen).

Tomado de: <http://instrumentacionginecologica.com.mx>

HISTERECTOMÍA EXTRAFASCIAL VS HISTERECTOMÍA RADICAL

Se han descrito diversos estudios retrospectivos que incluyen mujeres cuyos tumores no cumplen adecuadamente con los criterios de la FIGO y suelen incluir mujeres con sospecha clínica de afección cervical no confirmada histopatológicamente, o bien, están basados en la clasificación FIGO 1988 que subdividía el estadio clínico II en IIA, intramucoso cervical, y IIB, afección del estroma cervical, lo cual modifica el impacto verdadero de la cirugía. Estas series tienden a favorecer el procedimiento radical en cuestión de SG y SLE. La poca frecuencia de afección cervical en el cáncer de endometrio (hasta 15%) hace prácticamente imposible obtener suficientes casos para estudiar las diversas estrategias de tratamiento.⁴²⁻⁴⁴ En 2013, Takano y colaboradores describen una serie de 300 casos donde reportan de forma significativa ($p=0.01$) que no hay variaciones en SG (HE 84% vs HR 83.6%) o en SLE (HE 87.9% vs HR 88.0%) a 5 años en mujeres con EC II (FIGO 2009) respecto al tipo de histerectomía en la cirugía etapificadora cuando se sigue el manejo adyuvante establecido de acuerdo a los factores pronósticos que presenta el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.^{43, 47}

Por otro lado, la práctica de una histerectomía radical en estas mujeres suele ser limitada debido a las características propias de las mismas: obesas, usualmente con comorbilidades importantes como hipertensión y diabetes, por lo que una histerectomía extrafascial es más frecuentemente realizada a pesar de la indicación previamente descrita.⁴⁵

COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TIPO DE HISTERECTOMÍA

Las complicaciones propias del procedimiento quirúrgico pueden ser detectadas en el transoperatorio o en el postoperatorio temprano (primeros 7 días) o tardío, y pueden cambiar en base la radicalidad de la cirugía. Estas pueden prevenirse con un adecuado entrenamiento quirúrgico que va en relación con la experiencia del cirujano, así como un adecuado conocimiento de la anatomía y un buen juicio durante la cirugía.

- **Complicaciones del período transoperatorio.**

Están relacionadas principalmente con lesiones a las estructuras intraabdominales, las cuales suelen detectarse en el curso del procedimiento quirúrgico (**TABLA 9**).

Lesión	HE	HR
- Intestino/colon	0.1 - 1.0%	2.0%
- Vejiga	1.0 – 2.0%	4.8%
- Uréter	0.1 - 0.5%	1.2%
- Lesión vascular /hemorragia	1.0 - 2.0%	2.0 – 12.0%

TABLA 9. Complicaciones en el transoperatorio.

HE = Histerectomía extrafascial; HR = Histerectomía radical.⁵⁰⁻⁵¹

- Complicaciones del período postoperatorio temprano.

La más común, independiente de la radicalidad del procedimiento, es la presentación de fiebre descrita hasta en 10 a 20% de casos que suele resolver en 24 a 48 horas, usualmente relacionada a la contaminación pélvica, suele responder al uso de cefalosporinas orales de segunda generación. Estos porcentajes se reducen notablemente con el uso de profilaxis antimicrobiana.⁴⁷ Otras, hasta un 4.3% requiere de reintervenciones quirúrgicas para su resolución como los hemoperitoneos o hematomas de pared abdominal (**TABLA 10**).⁵⁰

Complicación	HE	HRm	HR
- Fístula urogenital	0.1-0.2%	0.96%	5.4%
- Íleo dinámico*	0.5%	0.96%	2.7%
- Hematoma de pared abdominal	-	2.4%	5.4%
- Hemoperitoneo	1.3%	0.48%	2.7%

TABLA 10. Complicaciones en el postoperatorio temprano. HS = Histerectomía extrafascial;

HRm = Histerectomía radical modificada; HR = Histerectomía radical. * Asociado a linfadenectomía.^{47, 50}

- Complicaciones del período postoperatorio tardío

La mayoría presentan sintomatología leve a moderada (**TABLA 11**). En relación a las alteraciones neurogénicas de vejiga y recto, éstas se relacionan más con los procedimientos más radicales debido a que durante estos se denerva substancialmente la vejiga y la uretra superior en la disección del tejido paracervical, paravaginal y parametrial por donde corren las fibras nerviosas que van hacia éstos órganos.^{47, 50} Sartori y colaboradores describieron que estas

complicaciones, al recibir radioterapia adyuvante con teleterapia o braquiterapia pueden aumentar 8 a 18%, aunque no fue significativo ($p = 0.2$).⁴⁶

Complicación	HE	HRm	HR
- Disfunción vesical	10.1%	16.3%	21.6%
- Estenosis uretral	2.5%	4.8%	10.8%
- Obstrucción intestinal	1.3%	1.4%	5.4%
- Hernia incisional	3.5%	7.2%	8.1%
- Dolor pélvico persistente	8.8%	7.7%	18.9%
- Linfedema de miembros pélvicos	11.4%	11.5%	13.5%

TABLA 11. Complicaciones en el postoperatorio temprano. HS = Histerectomía extrafascial; HRm = Histerectomía radical modificada; HR = Histerectomía radical.^{47, 51}

- Cambios en el estilo de vida

Van en relación a la vida sexual. Las mujeres que padecen cáncer de endometrio suelen reportar hasta en un 78.5% haber cesado de tener coito desde antes del procedimiento, esto en relación más a que suelen ser mujeres postmenopáusicas. De aquellas que continúan siendo sexualmente activas, se ha reportado lo descrito en la **TABLA 12**.

Vida sexual	HE	HRm	HR
- Dispareunia	29.4%	28.2%	33.3%
- Pérdida de apetito sexual	-	25.6%	50.0%
- Sin alteración	70.6%	46.2%	16.6%

TABLA 12. Cambios en la vida sexual de mujeres con cáncer de endometrio operadas. HE = Histerectomía extrafascial; HRm = Histerectomía radical modificada; HR = Histerectomía radical.⁵¹

LINFADENECTOMÍA PÉLVICA Y PARAAÓRTICA

Consiste en la extirpación de los ganglios pélvicos (iliacos internos, externos, comunes, obturadores) y paraaórticos (paraaórticos, paracavales, intercavaoárticos,

preaórticos), éstos últimos divididos en bajos y altos de acuerdo a su ubicación por debajo y por arriba de la Arteria Mesentérica Inferior.

El efecto terapéutico de la linfadenectomía realizada de forma sistemática continúa en debate actualmente. Por una parte en dos grandes estudios aleatorizados (Benedetti Panici 2008⁵² y MRC ASTEC 2009⁵³) que midieron su valor en las mujeres con cáncer endometrial en etapas tempranas no pudieron demostrar un beneficio terapéutico, mientras que en otros estudios (SEPAL 2010⁵⁴ y Mariani 2013⁵⁵) se observó que su realización tiene un efecto significativo en la SG en mujeres catalogadas como riesgo intermedio o alto para recurrencia (invasión miometrial mayor al 50% y/o grado 3) aumentando hasta en un 10.6% a 5 años de forma absoluta. De esta forma, en relación a si se realiza o no la linfadenectomía pélvica y paraaórtica de forma sistemática en dichos grupos de riesgo, la SG a 5 años es de 83.2% vs 72.6% respectivamente, la supervivencia específica de enfermedad es de 84.9% vs 73.0% y la SLE a 5 años es de 80.7% vs 64.8%.⁵⁴

La cantidad de ganglios a disecar es otro punto en debate, sin embargo se considera como una cantidad apropiada la obtención de al menos 20 ganglios pélvicos y 10 paraaórticos basado en la experiencia de la clínica Mayo. En el estudio de Mariani se observó que la SG mejora en relación a la cantidad de ganglios disecados, siendo a 5 años del 72% cuando se obtuvieron más de 20 ganglios contra solo el 53% en aquellos casos con disección menor de 5 ganglios linfáticos.⁵⁵

Las complicaciones asociadas a este procedimiento *per se* incluyen hemorragia por lesión vascular, trombosis venosa profunda, linfedema y linfocele, con un riesgo que va del 5.9% hasta el 24.0% en relación a si además recibe o no radioterapia adyuvante.⁵⁵

3.6 MANEJO ADYUVANTE DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

La etapificación quirúrgica provee una serie de datos necesarios para la indicación de algún tratamiento adyuvante. En las mujeres con enfermedad confinada al útero (EC I y II) se consideran factores de riesgo la edad (mayores de 70 años), la permeación al espacio linfovascular, el tamaño tumoral (mayor de 2cm) y la afección del istmo o del cuello uterino (estroma cervical).¹¹ En las mujeres con enfermedad avanzada (estadios clínicos III y IV) se presenta un alto riesgo de recurrencia lo que indica la necesidad un manejo adyuvante, sin embargo este tema no entra en nuestro estudio por lo que no se abordará.

La mayor controversia en cuestión de seleccionar los casos para adyuvancia se da en el cáncer endometrial en EC I en los cuales se descartó enfermedad extrauterina de forma adecuada. En el estudio de Morrow del GOG se reportó que la SG a 5 años para las mujeres con EC I sin otros factores adversos diferentes a la invasión miometrial o al grado histológico fue de 92.7% por lo que no está indicado ninguna terapia adyuvante, dejándose únicamente a seguimiento.³⁷

En las mujeres con enfermedad confinada al útero, la determinación del tipo de adyuvancia se basa en el riesgo de recurrencia de acuerdo a los factores que presentan tras un manejo quirúrgico inicial adecuado (el estadio clínico, el tipo y el grado histológico) (TABLA 13).⁵⁶

Nivel de riesgo	Definición	Riesgo de recurrencia*
Bajo	IA G1-2 tipo I	2 - 10%
Intermedio	IA G3 o IB G1-2 tipo I	12 - 15%
Alto	IB G3 Histologías tipo II PLV	20 - 25%

TABLA 13. Grupos de riesgo para recurrencia en Cáncer de Endometrio EC I.⁵⁶

* Riesgo posterior a manejo quirúrgico inicial completo

En el estudio GOG-99 se definió además un grupo de riesgo “intermedio-alto” para recurrencia (12%) que si respondía a adyuvancia con radioterapia (3% riesgo post-radioterapia); incluyó como factores la edad en combinación con la invasión miometrial, el grado histológico y la infiltración al espacio linfovascular, quedando de esta forma: ⁵⁹

- Mujeres mayores de 70 años con uno de los factores de riesgo
- Mujeres de 50 a 70 años con al menos 2 factores de riesgo
- Mujeres menores de 50 años con los 3 factores de riesgo

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Con base en diversos estudios fase III, el uso de radioterapia adyuvante en mujeres con enfermedad confinada al útero que tienen factores de riesgo para recurrencia mejora el control pélvico (locorregional) sin mostrar beneficio respecto a la SG (TABLA 14).⁶¹

Estudio	n	Criterios Inclusión*	Método etapificación	Brazos del estudio	SG	Tasa de recurrencia a 5 años
Aalders et al.	540	EC I	Clínico	BT + RT vs solo BT	89 vs 91% p=ND	2 vs 7% p= <0.01
PORTEC-1	714	EC IB G2-3 EC IC G1-2	Cirugía ± DL	No tratar vs RT	85 vs 81% p=0.31	14 vs 4% p= <0.001
GOG 99	392	EC IB- IIB (oculto)	Cirugía + DL	No tratar vs RT (no BT)	86 vs 92% p=0.557	12 vs 3% p= 0.007
ASTEC/ EN.5	906	EC IA-IIA	Cirugía ± DL	No tratar (51% BT) vs RT (52% + BT)	84 vs 84% p=0.77	6 vs 3% p= 0.02
PORTEC-2	427	>60 años EC IC G1-2 EC IB G3; Cualquier edad EC IIA G3	Cirugía sin DL	RT vs BT	80 vs 84% p= 0.57	2 vs 5% p= 0.17

TABLA 14. Comparación de estudios aleatorizados controlados en el manejo del carcinoma endometrial.⁶¹

* FIGO 1988. DL = disección linfática; BT = Braquiterapia (vaginal); RT = Radioterapia externa (pelvis)

Sin embargo es importante especificar las limitaciones de estos estudios, ya que la mayoría incluyeron casos de bajo riesgo por lo que se consideran limitados sus resultados al tratarse de mujeres con alto riesgo de recurrencia.

En el estudio de Aalders y colaboradores, realizado en Noruega, se aleatorizó a 540 mujeres en etapa clínica I posterior a histerectomía y braquiterapia vaginal para recibir radioterapia pélvica u observación. La tasa de recurrencia local se vio beneficiada con la adición de radioterapia (6.9% con braquiterapia sola vs 2% con la combinación) sin observarse beneficio en la supervivencia.⁵⁷

El estudio PORTEC-1 (Post-Operative Therapy in Endometrial Carcinoma) aleatorizó 714 mujeres en etapa clínica IA (<50% de invasión miometrial) y enfermedad grado 2-3 y etapa IB (>50% de invasión), grado 1-2 a radioterapia pélvica (46Gy en 23 fracciones) u observación. Los casos con enfermedad EC IB G3 no se incluyeron en el estudio. No se realizó nuestro ganglionar. Los resultados no mostraron diferencia en la supervivencia global, pero las tasas de recurrencia fueron significativamente menores en el brazo de radioterapia (4% vs 15% a 8 años $p = <0.0001$).⁵⁸ La radioterapia pélvica se asoció con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal tardía grado 1-2 (17% vs 1%) y genitourinaria (8% vs 4%). En adición, la toxicidad grado 3-4 ocurrió en el brazo de radioterapia (3% de los casos).⁶²

El Grupo de Ginecología Oncológica realizó un estudio similar (GOG 99) en donde los casos se sometieron a etapificación ganglionar. Este estudio tuvo una definición ligeramente diferente de riesgo intermedio de recurrencia: enfermedad IA, IB y enfermedad oculta en cérvix en todos los grados. Un total de 392 mujeres se reclutaron en este estudio y se aleatorizaron a radioterapia pélvica (50.4Gy en 28 fracciones) u observación. Como en el estudio PORTEC-1, la recurrencia locorregional fue significativamente menos frecuente en el grupo irradiado (1.5% vs 9%) sin un impacto significativo en la supervivencia global. El estudio de la GOG similarmente reportó mayor toxicidad en el grupo de la radioterapia siendo la vasta mayoría grado 1-2.⁵⁹

Las posibles explicaciones para la carencia de beneficio en la supervivencia en estos tres estudios aleatorizados incluye la predominancia de mujeres de riesgo intermedio sin otros factores de riesgo adicionales, una alta tasa de muerte por enfermedades concomitantes y la posibilidad de salvamento para el sitio más común de recurrencia (vaginal). La mayoría de las mujeres con carcinoma endometrial son de edad mayor y tienen comorbilidades importantes tales como obesidad, hipertensión y diabetes. En los estudios PORTEC-1 y GOG 99, hasta el 50% de las muertes no estuvieron relacionadas con cáncer o con el tratamiento. La inspección de los patrones de recurrencia en ambos estudios reveló que hasta el 70% de las recurrencias locorregionales en casos no irradiados ocurrieron en la vagina. El éxito en la terapia de salvamento para recurrencias vaginales aisladas en el estudio PORTEC-1 se reportó por Creutzberg y colaboradores, quienes documentaron 61% de control local y 49% de tasas de salvamento debido a recurrencias a distancia.⁶²

El estudio ASTEC/EN.5 (A Study for de Treatment of Endometrial Cancer), un estudio aleatorizado que incluyó a 906 mujeres sugirió que la radioterapia pélvica

adyuvante por sí sola no mejora la SLE ni la SG en casos con riesgo intermedio o alto para recurrencia con enfermedad confinada al útero, pero si mejora en una pequeña proporción el control pélvico. Sin embargo, este estudio es muy controversial ya que el 51% de las mujeres incluidas en el brazo de observación recibió braquiterapia vaginal.⁵³

El estudio PORTEC-2 evaluó el rol de la braquiterapia vaginal sola en las mujeres con enfermedad confinada a útero, debido a los riesgos de toxicidad que presenta la radioterapia externa a pelvis. Incluyó 427 mujeres de riesgo intermedio las cuales aleatorizó a radioterapia externa y braquiterapia vaginal o solo braquiterapia, mostrando un control adecuado y equivalente entre ambos brazos sin diferencia en SG. Debido a que la braquiterapia vaginal se asocia con menores tasas de toxicidad significativamente que la radioterapia externa, es razonable elegirla para la mayoría de casos EC I que son candidatos a radioterapia adyuvante.⁶⁰ Sin embargo, al igual que el estudio PORTEC-1, no incluyó mujeres de alto riesgo (EC IB grado 3) por lo que el uso de braquiterapia sola en este grupo continua sin determinarse.

La enfermedad en etapa II tiene un pronóstico peor que la etapa I pero constituye una proporción mucho más pequeña de casos de cáncer endometrial. Históricamente, las mujeres en etapa clínica II a menudo eran tratadas con radioterapia preoperatoria seguida por cirugía. Los mismos factores que son importantes para el pronóstico en etapa I, son también importantes en la etapa II como la edad, grado, invasión linfovascular y extensión de la invasión.⁶³ Existen pocos datos con respecto a los patrones de recurrencia locorregional en casos quirúrgicamente etapificadas con afección cervical que no reciben radioterapia. En mujeres sin etapificación quirúrgica completa, la radioterapia adyuvante a la pelvis se recomienda debido al alto riesgo de afección de los parametrios y ganglios pélvicos. En mujeres con tumores en etapa II completamente etapificadas y con afección cervical oculta, existe poca experiencia sobre el uso de braquiterapia sin radioterapia pélvica y existen varias series que reportan recurrencias locorregionales con este abordaje.⁶⁴⁻⁶⁶

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Las mujeres con enfermedad confinada al útero con alto riesgo (EC IB grado 3) tienen un pronóstico relativamente pobre, a pesar del manejo adyuvante con radioterapia, con un riesgo de metástasis a distancia significativo. Se ha sugerido el uso de terapia sistémica en adición a la radioterapia adyuvante en éstas para disminuir dicho

riesgo, sin embargo no se ha demostrado una ventaja en relación a la SG. Su papel en estos casos aún está en estudio (GOG 249, PORTEC-3).¹¹

En las mujeres con enfermedad EC II manejadas con histerectomía radical y márgenes quirúrgicos negativos sin evidencia de afección extrauterina, la vigilancia o la braquiterapia vaginal son la opción sin necesidad de manejo sistémico. En aquellas tratadas de forma inicial con histerectomía simple por no tener sospecha preoperatoria de la afección cervical el manejo sistémico no está recomendado actualmente, solo el control local con radioterapia.⁶⁷

HISTOLOGÍAS DE ALTO RIESGO (TIPO II)

Las histologías tipo II (seroso papilar y células claras) suelen ser agresivas con propensión a diseminarse en el abdomen superior. La etapificación quirúrgica completa suele resultar en supraetapificación de las mujeres con etapa clínica I y II por lo que es muy importante.⁶⁷ El desarrollo de recomendaciones para la terapia adyuvante es limitada debido a la carencia de datos y la heterogenicidad de los tratamientos en estos casos.⁶⁸ En ausencia de datos claros, la radioterapia adyuvante dirigida al volumen (pélvica, abdominal, intraperitoneal y/o a la cúpula vaginal con braquiterapia) pueden ser razonables.⁶⁹ La GOG realizó un estudio prospectivo de un solo brazo sobre radioterapia a abdomen total que incluyó a 103 mujeres con tumores en etapa III-IV. Estas tuvieron tasas de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global a 3 años de 27% y 35%. Sin embargo, debido al conocimiento de los patrones de recurrencia y los resultados del GOG 122 en las cuales aproximadamente un 30% de los casos tenían estas histologías, debe considerarse terapia sistémica con o sin radioterapia dirigida al volumen tumoral en estos casos.⁷⁰

4. JUSTIFICACION

El cáncer de endometrio es la tercera neoplasia del tracto genital femenino más común en México. A pesar de la publicación de numerosos estudios, todavía existe debate sobre el manejo óptimo del cáncer endometrial en etapas tempranas, incluyendo la extensión de la cirugía. Más aún, el grupo más afectado por esta patología son mujeres postmenopáusicas, usualmente adultas mayores con comorbilidades como obesidad mórbida, diabetes e hipertensión, cardiopatía isquémica o disfunción pulmonar, convirtiendo la decisión de operar en un reto.

En el caso de las mujeres con sospecha de afección al estroma cervical (EC II), la realización de una cirugía radical implica un aumento significativo del tiempo quirúrgico con sus riesgos de infección, aumento del sangrado transoperatorio y necesidad de hemoderivados, así como un mayor número de morbilidades postoperatorias que tendrán eco en la calidad de vida de la mujer a corto y largo plazo así como en el gasto de recursos para el control de éstas. Además, en caso de requerirse adyuvancia posterior a una cirugía radical, el riesgo de estas complicaciones y las asociadas al manejo adyuvante aumentan.

Se requiere evaluar la efectividad de métodos menos radicales que presenten un adecuado control oncológico de estos casos con una disminución de las posibles complicaciones asociadas al tratamiento, repercutiendo al mismo tiempo en los futuros cuidados y gastos para el manejo y control de las mismas.

Esta tesis se enfocará en el tipo de histerectomía en la cirugía etapificadora del cáncer endometrial EC II confirmado histopatológicamente para poder orientar el enfoque de su manejo de acuerdo a las características de nuestra población así como dar pie a futuras propuestas de estudios prospectivos en relación a su tratamiento en México.

5. HIPOTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Con base en lo anteriormente expuesto se hacen las siguientes interrogantes:

- 1) ¿Existen diferencias en relación a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad al realizar una histerectomía extrafascial o una histerectomía radical en la cirugía etapificadora por cáncer de endometrio EC II en las mujeres tratadas del Instituto Nacional de Cancerología?
- 2) ¿Existe algún factor pronóstico determinante en el EC II del cáncer endometrial que modifique el tipo de histerectomía a realizar?
- 3) ¿Se modifica la presencia de complicaciones al realizar una histerectomía extrafascial en lugar de una radical?
- 4) ¿El tipo de histerectomía modifica la indicación del manejo adyuvante?

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Comparar los resultados oncológicos de la histerectomía radical vs la histerectomía extrafascial en la cirugía etapificadora de las mujeres con cáncer de endometrio etapa clínica II tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos particulares:

- Valorar la extirpación completa de la lesión de acuerdo al estudio histopatológico de las piezas obtenidas por histerectomía extrafascial vs histerectomía radical
- Realizar un análisis de los factores pronósticos del cáncer de endometrio EC II.
- Determinar las complicaciones derivadas del manejo quirúrgico comparando aquellas intervenidas con histerectomía extrafascial vs histerectomía radical en la cirugía etapificadora.
- Determinar las complicaciones derivadas del manejo oncológico completo (cirugía y adyuvancia) de las mujeres con cáncer de endometrio EC II formando 2 grupos, las intervenidas con histerectomía extrafascial vs histerectomía radical en la cirugía etapificadora.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de casos y controles

- **Casos:** Mujeres con cáncer de endometrio etapa clínica II sometidas a histerectomía extrafascial (tipo I) dentro de su tratamiento – Manejo propuesto.
- **Controles:** Mujeres con cáncer de endometrio etapa clínica II sometidas a histerectomía radical (tipo II o tipo III) dentro de su tratamiento – Manejo estándar.

7.2 LUGAR DEL ESTUDIO

Instituto Nacional de Cancerología México, ubicado en Av. San Fernando #22 colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, Distrito federal.

7.3 UNIVERSO Y MUESTRA

Se actualizó la base de datos del servicio de ginecología oncológica para cáncer de endometrio que incluyó casos desde enero 1998 hasta diciembre 2011 registrando 692 casos de los cuales 65 se encontraban en etapa clínica II con histología endometriode. Se analizaron los expedientes físicos y electrónicos excluyendo 11 casos por no cumplir con los criterios para este estudios quedando para el análisis un total de 54 casos.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de cáncer de endometrio en etapa clínica II (FIGO 2009) o IIB (FIGO 1988) con estudio histopatológico en el INCan por cirugía en el mismo instituto o revisión de pieza (bloques de parafina y laminillas) obtenida de alguna otra institución.

Criterios de Exclusión:

- Expedientes incompletos en relación a las variables por analizar
- Histologías no endometrioides
- Mujeres que no acudieron a adyuvancia cuando se indicó o dejaron incompleto su tratamiento en los casos que estuvo indicada
- Mujeres que abandonan seguimiento antes de cumplir un período mínimo de 12 meses
- Mujeres con un segundo primario

7.5 DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO
Edad	Cuantitativa continua
Estado Hormonal	Cualitativa nominal
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua
Paridad	Cualitativa nominal
Glucemia al diagnóstico	Cuantitativa continua
Comorbilidades	Cualitativa nominal
TAC para etapificación	Cualitativa nominal
Cirugía FINC vs INCan	Cualitativa nominal
Tipo de cirugía	Cualitativa nominal
Tipo de histerectomía	Cualitativa nominal
Tiempo total de cirugía	Cuantitativa continua
Sangrado	Cuantitativa continua
Líquidos administrados en cirugía	Cuantitativa continua
Hemoderivados administrados	Cuantitativa discreta
Complicaciones transoperatorias	Cualitativa nominal
Complicaciones post-operatorias	Cualitativa nominal
UTI vs no UTI	Cualitativa nominal
Estancia en UTI	Cuantitativa continua
Estancia intrahospitalaria	Cuantitativa continua
Diseccción pélvica	Cualitativa nominal
Diseccción paraaórtica	Cualitativa nominal
Etapa clínica (FIGO 2009)	Cualitativa ordinal
Invasión linfovascular	Cualitativa nominal
Grado histológico	Cualitativa ordinal

**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

Número ganglios disecados	Cuantitativa discreta
Histología	Cualitativa nominal
Tamaño tumoral	Cuantitativa continua
Afección cervical	Cualitativa nominal
Afección de istmo	Cualitativa nominal
Afección de serosa	Cualitativa nominal
Citología peritoneal	Cualitativa nominal
Afección de anexos	Cualitativa nominal
Número ganglios positivos	Cuantitativa discreta
Invasión miometrial	Cualitativa ordinal
Categoría de riesgo	Cualitativa ordinal
Quimioterapia	Cualitativa nominal
Agentes de quimioterapia	Cualitativa nominal
Número de ciclos QT	Cuantitativa discreta
Días transcurridos desde cirugía a inicio de radioterapia	Cuantitativa discreta
Tipo de RT utilizada	Cualitativa nominal
Aparato utilizado	Cualitativa nominal
Dosis de RT externa	Cuantitativa discreta
Fraccionamiento utilizado	Cuantitativa discreta
Tiempo de protracción	Cuantitativa discreta
Tipo de braquiterapia	Cualitativa nominal
Fraccionamiento BT alta tasa si se utilizo	Cuantitativa discreta
Número de sesiones BT alta tasa	Cuantitativa discreta
Punto de prescripción BT	Cualitativa nominal
Dosis al punto de prescripción	Cuantitativa discreta
Dosis a recto en BT	Cuantitativa continua
Dosis a vejiga en BT	Cuantitativa Continua
Meses de seguimiento del diagnóstico a última cita	Cuantitativa discreta
Meses de seguimiento del inicio de vigilancia a la última cita registrada	Cuantitativa discreta
Complicaciones agudas por RT	Cualitativa nominal
Complicaciones crónicas por RT	Cualitativa nominal
Recurrencia	Cualitativa nominal
Tipo de recurrencia	Cualitativa ordinal
Meses de la vigilancia a la recurrencia	Cuantitativa discreta
Tratamiento de la recurrencia	Cualitativa nominal
Estado al momento del análisis	Cualitativa ordinal

7.6 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de las mujeres incluidas, obteniendo los datos de cada variable para formar una base de 54 casos que cumplieran con los criterios del estudio.

Se realizó inicialmente estadística descriptiva univariada de todas las variables incluidas en el estudio, posteriormente se realizó estadística inferencial univariada dependiendo de la variable se utilizó prueba exacta de Fisher, Chi-cuadrada de Pearson o t-student, tomando como variables estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0.05$ a dos colas, se procedió a realizar correlación bivariada, se procedió a identificar aquellas variables consideradas como estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y se incluyeron en un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meyer, las diferencias se evaluaron mediante el método de Log-Rank.

Se utilizó el programa SPSS versión 20.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para la cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

El proyecto ha sido registrado y aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología México.

9. RESULTADOS

Se tienen registrados en el Instituto Nacional de Cancerología México un total de 692 casos de mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio en el período comprendido desde enero 1998 hasta diciembre 2011, de los cuales 65 casos (9.4%) se tienen catalogados en estadio clínico II; cuyos expedientes físicos y electrónicos se revisaron siendo excluidos 11 y quedando un total de 54 casos para este estudio de acuerdo a nuestros criterios.

La presentación de resultados y su análisis se realizará en base al tipo de histerectomía realizado en la cirugía etapificadora de estas mujeres, formando 2 grupos:

- Mujeres sometidas a histerectomía radical, sea tipo II o III, que forman un total de 16 casos (30%).
- Mujeres sometidas a histerectomía extrafascial o tipo I, las cuales forman un total de 38 casos (70%).

Las características demográficas de las mujeres tratadas en relación con el tipo de histerectomía se presentan en la **TABLA 15**.

CARACTERISTICAS	HE (n=38)		HR (n=16)		p
DEMOGRAFICAS					
Edad al diagnóstico	56.4	(29 - 79)	50.0	(34 - 73)	0.353
IMC (kg/m²)	28.3	(20.7 - 40.0)	29.3	(24.6 - 37.0)	0.888
Paridad					0.338
- Nuligestas	13	34%	3	19%	
- ≥ 1 embarazo	25	66%	13	81%	
Estado hormonal					0.308
- Premenopausia	8	21%	6	38%	
- Postmenopausia	30	79%	10	62%	
Comorbilidades					
- DM2	7	18%	5	31%	0.3
- HAS	11	29%	4	25%	0.767
- Otros	1	3%	0	0%	0.807
- Ninguno	21	55%	8	50%	0.814

TABLA 15. Características demográficas.

HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical; IMC= Índice de Masa Corporal;
DM2= Diabetes Mellitus 2; HAS= Hipertensión Arterial Sistémica.

Todas las mujeres fueron sometidas a una cirugía etapificadora como manejo inicial; de éstas 42 (78%) fueron operadas de inicio en el Instituto, 9 (17%) en otros hospitales y 3 (6%) con histerectomía inicial fuera del instituto y se completó en un segundo tiempo la etapificación quirúrgica dentro del instituto.

En 9 mujeres (17%) se consideró suficiente la histerectomía y el estudio de imagen para indicar manejo adyuvante, en 4 (7%) se realizó además linfadenectomía pélvica bilateral y en el resto, 41 (76%) se llevó a cabo una etapificación quirúrgica completa (histerectomía con salpingooforectomía bilateral + linfadenectomía pélvica bilateral + linfadenectomía para-aórtica).

Dentro de los tipos de histerectomía a que fueron sometidas, en 38 mujeres (70%) se realizó una histerectomía tipo I, simple o extrafascial (HE) y en 16 (30%) una histerectomía radical (HR), 8 con histerectomía tipo II (15%) y 8 con histerectomía tipo III (15%).

En cuanto a los detalles quirúrgicos, en 9 casos no se contó con un reporte detallado de la cirugía debido a que fueron mujeres operadas fuera del instituto, todas con histerectomía extrafascial. Las características dentro de la cirugía de los 45 casos restantes se presentan en la **TABLA 16**.

Los resultados histopatológicos de las piezas obtenidas en cirugía, incluyendo las de aquellos casos operados fuera del instituto que fueron revisados por el servicio de patología del instituto, se presentan en la **TABLA 17**. En ninguna pieza se detectó afección de parametrios y todos los márgenes fueron negativos a células tumorales.

En relación al lavado peritoneal, solo se realizó en 43 de las 54 pacientes (79.6%), siendo en todos los casos el estudio citológico negativo para la presencia de células tumorales.

**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

CIRUGIA	HE (n=29)		HR (n=16)		p
Tiempo (min)	213	(135 - 305)	317	(190 - 505)	0.001
Sangrado	429	(150-1500)	800	(300-3000)	0.013
EIH (días)	2.54	(1-6)	3.19	(2-6)	0.377
UTI (casos)	1		1		0.436
Transfusiones					0.334
- Paquete Globular	7	18%	6	38%	
- PFC	1	3%	2	13%	
- Total	8	21%	8	51%	
Complicaciones Transquirúrgicas					0.71
Lesión vascular	3	8%	2	13%	
Lesión intestinal	1	3%	0	0%	
Complicaciones Postquirúrgicas Inmediatas					0.664
Seroma de pared	1	3%	0	0%	
Anemia	1	3%	1	6%	
Complicaciones Postquirúrgicas Tardías					0.474
- Hernia incisional	3	8%	1	6%	
- Incontinencia urinaria	2	5%	2	13%	
- Parestesias MsPs	1	3%	0	0%	

TABLA 16. Características del manejo quirúrgico

HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical; EIH= Estancia intrahospitalaria;

UTI= Unidad de Terapia Intensiva; MsPs= Miembros pélvicos

Respecto a la adyuvancia recibida, solo una mujer no recibió ningún tipo de manejo posterior a cirugía (grupo HE). Los 53 casos restantes si recibieron al menos algún tipo de radioterapia (**TABLA 18**) y 6 recibieron además manejo con quimioterapia, 2 de forma concomitante (dentro del grupo de HE) y 4 de manera secuencial (2 del grupo HE y 2 del grupo HR) (**GRÁFICA 1**).

**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

PATOLOGIA	HE (n=38)		HR (n=16)		p
Tamaño Tumoral (cm)	3.01	(1.6-11.0)	4.08	(1.0-10.0)	0.287
Histología					-
- Endometriode	38	100%	16	100%	
- Otro	0	0%	0	0%	
Grado Histológico					0.327
- G1	10	26%	5	31%	
- G2	17	45%	10	63%	
- G3	10	26%	1	6%	
- No especificado	1	3%	0	0%	
Infiltrado linfovascular					0.165
- Presente	8	21%	2	13%	
- Ausente	32	84%	9	56%	
- No especificado	4	11%	5	31%	
Invasión Miometrial					0.637
- Intramucoso	2	5%	2	13%	
- <50%	14	37%	5	31%	
- ≥50%	22	58%	9	56%	
Istmo Uterino					0.369
- Afectado	14	37%	8	50%	
- Sin afección	24	63%	8	50%	
Número de ganglios disecados	10.1	(1-32)	19.2	(2-34)	0.022
Ganglios Linfáticos					-
- Afectados	0	0%	0	0%	
- Sin afección	38	100%	16	100%	

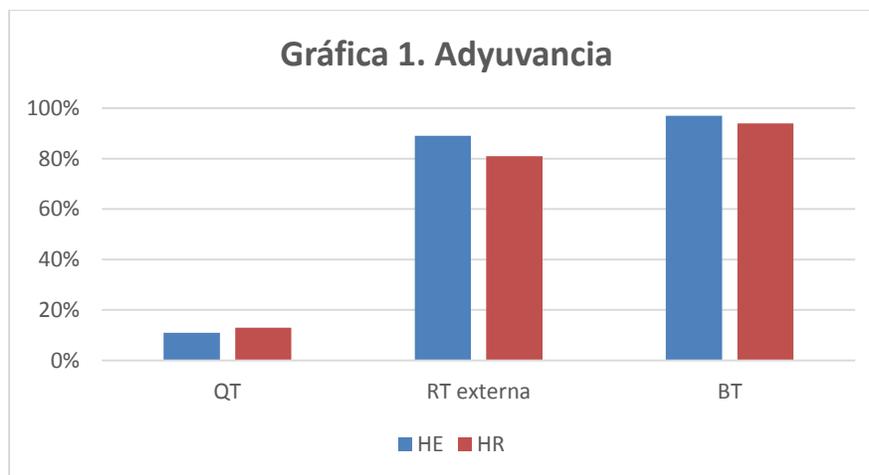
TABLA 17. Resultados histopatológicos. HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical

Durante el seguimiento, que fue en promedio de 73.7 meses con un rango de 13 a 199 meses, se detectó recurrencia en 3 mujeres (todas del grupo de HE), de las cuales 2 fallecieron posteriormente. Estos casos se presentan en la **TABLA 19**.

**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

RADIOTERAPIA	HE (n=37)		HR (n=16)		p
Tipo de radioterapia					0.234
- RT externa	0	0%	1	6%	
- Braquiterapia	3	8%	3	19%	
- RT + Braquiterapia	34	89%	12	75%	
Dosis recibida (cGy)	4436cGy	(4500-6000cGy)	3909 cGy	(4400-5040cGy)	0.138
Complicaciones tempranas					0.557
- Radiodermatitis	2	5%	0	0%	
- Diarrea	7	19%	1	6%	
- Disuria	4	11%	1	6%	
- Ninguno	24	65%	14	88%	
Complicaciones tardías					0.767
- Proctitis	11	30%	4	25%	
- Cistitis	0	0%	0	0%	
- Ninguno	26	70%	12	75%	

TABLA 18. Radioterapia. HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical; RT= Radioterapia



HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical;
QT= Quimioterapia; RT= radioterapia; BT= Braquiterapia

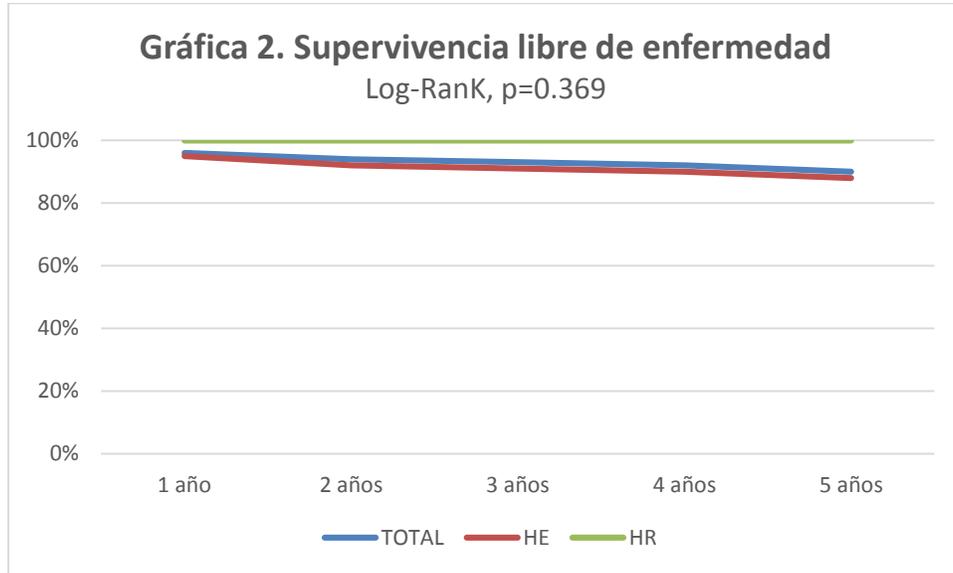
**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

RECURRENCIA	Caso 1	Caso 2	Caso 3
CARACTERISTICAS			
Edad al diagnóstico	79	54	45
IMC	26.2	24.6	22.4
Comorbilidades	Ninguno	DM + HAS	Ninguno
CIRUGIA			
Tipo HTA	HE	HE	HE
Tipo etapificación	HTA + LFD	HTA + TAC	HTA + LFD
HISTOPATOLOGIA			
Grado histológico	3	2	Ignorado
Invasión miometrial	≥50%	≥50%	<50%
ILV	No	No	No
Afección de istmo	Si	No	No
ADYUVANCIA			
QT	-	-	Concomitante
RT	RT + BT	-	RT + BT
RECURRENCIA			
Sitio	Distancia	Cúpula Vaginal	Distancia
SLE (m)	9.5	8.0	17.8
Manejo	QT	RT+BT	-
ESTADO ACTUAL			
Vive/Muere	Muere	Vive	Muere
Seguimiento (m)	9	8	0

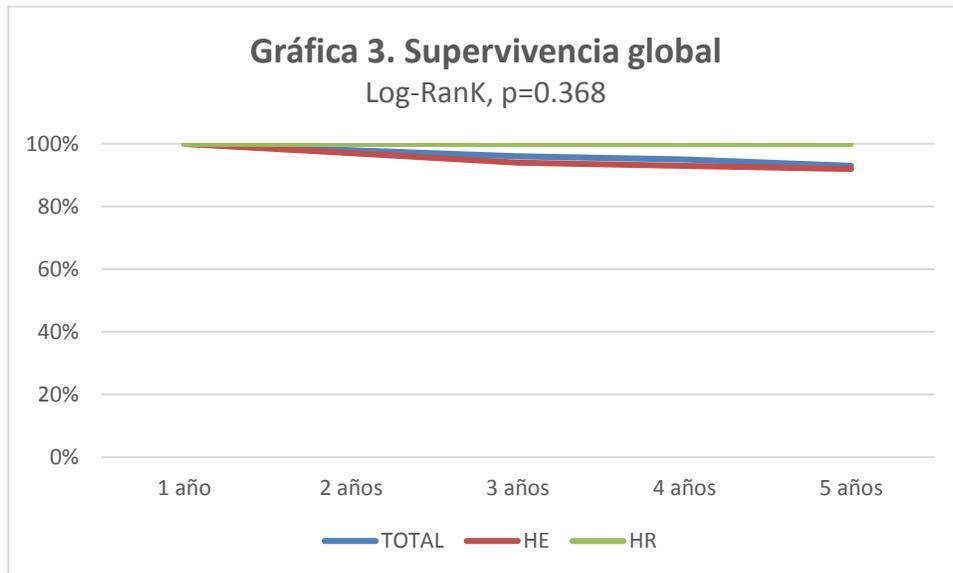
TABLA 19. Análisis de casos que presentan recurrencia.

DM= Diabetes mellitus; HAS= Hipertensión arterial sistémica; HTA= Histerectomía; HE= Histerectomía extrafascial; LFD= Linfadenectomía; TAC= Tomografía axial computada; ILV= Infiltración linfovascular; RT= Radioterapia externa; BT= Braquiterapia; QT= quimioterapia; SLE= Supervivencia libre de enfermedad.

Por último, se presentan en las **GRÁFICAS 2 y 3** la relación de supervivencia libre de enfermedad (HE 88% vs HR 100% a 5 años, Log-RanK, p=0.369) y de supervivencia global por tipo de histerectomía (HE 92% vs HR 100% a 5 años, Log-RanK, p=0.368).



HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical



HE= Histerectomía extrafascial; HR= Histerectomía radical

10. DISCUSION

El cáncer de endometrio constituye la segunda neoplasia ginecológica más común a nivel mundial y la cuarta en nuestro país, principalmente en mujeres postmenopáusicas.¹⁵⁻¹⁷ El tratamiento estándar para esta patología, cuando se sospecha por imagen o se confirma por biopsia la afección del estroma cervical (EC II), como se revisó previamente inicia con un procedimiento quirúrgico que consiste en una histerectomía radical y disección linfática pélvica y paraaórtica con 2 fines: etapificador y terapéutico.^{7,11,42} Sin embargo, a la fecha no hay un consenso en relación a que la histerectomía radical sea un manejo más apropiado que la histerectomía extrafascial en este manejo.⁴³

Por tal motivo, se decidió estudiar el impacto del tipo de histerectomía en el manejo de las mujeres con este diagnóstico en relación con el control de la patología y las complicaciones que derivan de la radicalidad del procedimiento.

Se obtuvo una base de 54 casos con datos completos de acuerdo a los criterios de este estudio, un número que representa el 8.0% de nuestra población con cáncer endometrial, a diferencia del 15% reportado a nivel mundial como frecuencia para la etapa clínica II.³⁶

De esta forma se desarrollaron 2 grupos, el de aquellas mujeres sometidas a histerectomía radical (HR) y el de aquellas tratadas con histerectomía extrafascial (HE) dentro del manejo quirúrgico de esta patología, para posteriormente determinar la SG y la SLE, además de comparar 4 rubros principales: características demográficas, detalles de la cirugía, aspectos histopatológicos y adyuvancia.

El grupo de HR se formó de 16 casos (30%) y el de HE de 38 casos (70%).

Dentro de las características demográficas comparadas estuvieron la edad, el índice de masa corporal (IMC), la paridad, el estado hormonal y la presencia de comorbilidades. En nuestro estudio, la edad promedio de mujeres afectadas fue de 54.5 años, que por grupo fue de 56.4 años para HE y 50.0 años para HR ($p=0.353$). La nuliparidad fue registrada en el 30% de los casos estudiados, siendo del 34% en el grupo de HE y solo 19% en el de HR ($p=0.338$). En relación al estado hormonal al momento del diagnóstico, la gran mayoría se encontraba en la postmenopausia (74%), siendo el 79% de los casos manejados con HE y 63% con HR ($p=0.308$). Estos datos nos muestran que no

hubo diferencias significativas en relación a estos parámetros por grupo, lo cual implica una similitud entre ambos.

Respecto a los factores de riesgo descritos están la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus 2 (HE 18% vs HR 31%, $p=0.3$), hipertensión arterial (HE 29% vs HR 25%, $p=0.767$) y obesidad (HE 38% vs HR 33%, $p=0.888$),¹⁰ riesgos presentes en la población de este estudio en general en un 22%, 28% y 33% respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio, por lo que podemos concluir que ambos grupos fueron homogéneos al respecto. De esta forma, no hubo algún factor de riesgo dominante en un grupo sobre el otro que pudiera haber modificado la conducta terapéutica.

En relación a los detalles de la cirugía que se compararon se observaron pocas diferencias. Las que obtuvieron un resultado significativo fueron el tiempo de cirugía (HE 213 min vs HR 317 min, $p=0.001$) y el sangrado transoperatorio (HE 429ml vs HR 800ml, $p=0.013$), que al ser ambas mayores en el grupo de HR implican mayor necesidad de transfusión de hemoderivados (HE 21% vs HR 51%, $p=0.334$) para este grupo, así como un mayor riesgo de infecciones, no observado en nuestro estudio. En relación a la estancia en hospital (HE 2.5 días vs HR 3.2 días, $p=0.377$) y la necesidad de internamiento en la unidad de terapia intensiva (HE 1 caso vs HR 1 caso, $p=0.436$), no se observaron datos significativos para uno u otro tipo de manejo quirúrgico.

Por otro lado, analizando las complicaciones presentadas durante la cirugía (HE 11% vs HR 13%, $p=0.71$), no hay diferencias notables; esto dista de las complicaciones reportadas en la literatura de hasta el 12% al realizarse HR en comparación con el 2% reportado para HE. Esta misma tendencia se observó en las complicaciones presentadas en nuestro estudio en el período postquirúrgico inmediato (HE 6% vs HR 6%, $p=0.664$) y tardío (HE 16% vs HR 19%, $p=0.474$), siendo que en otros estudios para manejos radicales se tienen reportadas mayores tasas de complicación (hasta el 21.6%) en relación con procedimientos no radicales (11.4%). Esto podría deberse a que nuestro instituto es un hospital especializado en oncología y la curva de aprendizaje que tiene el personal en procedimientos radicales es amplia, reduciendo la presencia de complicaciones para el grupo de HR.

En relación a los cambios en el estilo de vida que presentan las pacientes tras uno u otro procedimiento, no tenemos datos al respecto en nuestra población de estudio debido a que no se cuenta con un cuestionario adecuado para evaluar estos datos, o bien, no se documentan en las consultas de seguimiento.

Todas las piezas quirúrgicas fueron revisadas por el servicio de patología del instituto, incluso las de mujeres no operadas en éste. Dentro de los detalles evaluados, además de que todos los casos fueran histologías de tipo endometrioide, estuvieron el tamaño tumoral (HE 3.01cm vs HR 4.08cm, $p=0.287$), el grado histológico ($p=0.327$), la profundidad de invasión al miometrio (HE 58% vs HR 56% para afección $\geq 50\%$, $p=0.637$), la presencia de invasión al espacio linfovascular (HE 21% vs HR 13%, $p=0.165$) y la presencia de células tumorales en la citología del lavado peritoneal (negativa en todos los casos en que se realizó), no observándose diferencias significativas al respecto. Cabe señalar que a pesar del riesgo de márgenes quirúrgicos positivos para tumor, en ninguno de los grupos se reportó como afectado, mostrando en nuestro estudio que la extirpación completa de la lesión es factible con manejos tanto radicales como no radicales.

Por otra parte, como se describió previamente, la relevancia de la afección al estroma cervical de acuerdo al estudio de Rutledge en 1974³⁸, está en el riesgo de afección parametrial y a distancia debido a una supuesta mayor accesibilidad a las estructuras vasculares inferiores del útero y linfovascuales del cuello cervical, sin embargo, no se reportó ningún parametrio afectado en las piezas estudiadas.

En relación a la afección ganglionar, el único punto significativamente a favor de un procedimiento más radical en este aspecto es que se logra una cosecha mayor de ganglios disecados (HE 10.1 ganglios vs HR 19.2 ganglios, $p=0.022$), prácticamente el doble de los que se logran por cirugía no radical. Esto pudiera deberse a una mayor exposición de las zonas linfáticas regionales en el procedimiento radical por lo que la muestra obtenida sería mayor, sin embargo no encontramos información dirigida a este punto en la literatura. Además, es de llamar la atención que a pesar de tener en nuestra población factores de riesgo en más de la mitad de los casos para la presencia de metástasis ganglionares (invasión miometrial $\geq 50\%$ con grados tumorales 2 y 3), no se hayan presentado en el estudio histopatológico de las piezas.

Todas las pacientes con enfermedad en EC II son catalogadas como pacientes de alto riesgo para recurrencia (hasta 25%), indicación para recibir manejo adyuvante.⁶¹ En nuestro estudio, a excepción de una mujer, todas recibieron manejo adyuvante. Al analizar estos datos para radioterapia adyuvante, en cuanto a la indicación del tipo de intervención (externa vs braquiterapia, $p=0.234$) y las dosis recibidas (HE 4436 cGy vs HR 3909 cGy, $p=0.138$), no hubo datos significativos que muestren una modificación en la conducta dependiente del tipo de procedimiento quirúrgico realizado. Respecto a las complicaciones presentadas tras el manejo con radioterapia, divididas en tempranas (HE

35% vs HR 12%, $p=0.557$) y tardías (HE 30% vs HR 25%, $p=0.767$), tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos, sin importar la radicalidad del procedimiento quirúrgico.

El seguimiento promedio superó los 5 años (73.7 meses). En relación a la SLE se observaron 3 recurrencias (2 a distancia y 1 en cúpula vaginal) en el grupo de HE por ninguna para el grupo de HR, con una SLE a 5 años de 88% vs 100% respectivamente (log Rank $p=0.369$). Este resultado no fue significativo, implicando que el control locorregional, uno de los objetivos de estudio principales de esta tesis, se logra de manera similar con ambos procedimientos, HE y HR, en cuestión de histologías endometrioides sin datos de afección extrauterina.

Se trataron 2 de las 3 recurrencias, la tercera no aceptó manejo sistémico por lo que se dio solo tratamiento sintomático.

Hubo 2 defunciones en el grupo de HE (2 de las 3 recurrencias reportadas, ambas a distancia) y ninguna en el grupo de HR, obteniéndose también una SG a 5 años de 92% vs 100% respectivamente (log Rank $p=0.368$). Esto tampoco fue significativo de acuerdo al análisis estadístico, por lo que el otro objetivo principal del estudio, la supervivencia global, es similar en ambos grupos y la radicalidad del tratamiento quirúrgico no lo impacta. En relación a la supervivencia para toda la población estudiada, esta fue del 93%, para nuestras pacientes a diferencia del 80% a 5 años reportado en la literatura para la etapa clínica II histología endometrioide.¹⁰

Al comparar los resultados reportados en la literatura para SG y SLE con los de nuestro estudio, encontramos 5 estudios basados en la clasificación FIGO de 1988 para la EC II^{42,44-48} donde 4 aportaban datos a favor del manejo radical y uno no demostraba cambios en relación a SG (Wright 2009); respecto a la SLE 3 de estos 5 estudios presentaban resultados al respecto, solo observándose mayor control locorregional con HR en uno (Mariani 2000) y similar en relación a HE y HR en los otros 2 (Sartori 2001 y Cohn 2007). De estos datos podemos obtener que el realizar una HE en lugar de una HR en la cirugía etapificadora para cáncer de endometrio EC II histología endometrioide no sacrifica el control locorregional, sin embargo, la SG si puede variar por tipo de cirugía.

Otro estudio basado en la EC II con la clasificación FIGO actual (2009), realizado por Takano y colaboradores⁴⁹ no encontró diferencias en SG (HE 84% vs HR 83.6%) y SLE (HE 87.9% vs HR 88.0%) con una $p=0.01$. De acuerdo a este último, y tomando en cuenta que solo cataloga como EC II a la afección al estroma endometrial, de forma similar a nuestro

**“HISTERECTOMIA RADICAL vs HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO ETAPA CLINICA II”**

estudio, la SG y la SLE no se ven afectadas por la radicalidad del manejo quirúrgico. En la **TABLA 20** se resumen los resultados de estos estudios, así como el nuestro (en negritas).

Autor	año	n	HE		HR		p
			SG 5a	SLE 5a	SG 5a	SLE 5a	
Mariani et al	2000	34	80%	73%	100%	100%	0.01
Sartori et al.	2001	203	74%	85.6%	94%	85.80%	<0.05
Cohn et al.	2007	162	76%	84%	94%	84%	0.05
Wright et al	2009	1198	79%	-	82%	-	0.39
Orezzoli et al.	2009	55	77%	-	88%	-	0.02
Takano et al.	2013	300*	84%	87.90%	83.60%	88.00%	0.01
Estudio actual	2014	54*	92%	88%	100%	100%	0.368

TABLA 20. Tasas de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años por tipo de histerectomía.^{42, 45, 47-49}

* Basado en EC II de FIGO 2009, resto incluyen EC IIA y IIB de FIGO 1988.

Todos los estudios comparados son retrospectivos, no se localizó ningún estudio prospectivo, esto quizá a la baja frecuencia de la EC II del cáncer endometrial (15%).

11. CONCLUSIONES

A pesar de que múltiples guías y consensos sugieren realizar una histerectomía radical (tipo II o tipo III) ante la sospecha o confirmación histopatológica de afección al estroma cervical dentro de la cirugía etapificadora inicial, con el fin de lograr márgenes quirúrgicos negativos y reducir los riesgos de recidiva, no existe una base teórica sólida al respecto.

En relación a esto, nuestros resultados no demuestran diferencia alguna en cuanto al control oncológico de esta patología, traducido en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, cuando se opta por un manejo de mayor o menor radicalidad en relación a la cirugía inicial.

Por otro lado, se observaron de forma significativa mayores tasas de sangrado y de tiempo quirúrgico en los procedimientos más radicales, esto acorde con lo reportado en la literatura. En relación a las complicaciones presentadas por el tipo de cirugía, nuestro estudio no observó datos significativos al respecto, lo cual difiere de otros estudios donde ante un manejo más radical la tasa de complicaciones posibles se eleva.

En cuanto a la adyuvancia, el uso de radioterapia no puede obviarse o modificarse en estas mujeres por el alto riesgo de recurrencia, aún a pesar de que se use una cirugía más radical. De acuerdo a lo observado, el tipo de histerectomía en la cirugía inicial no modifica en nada la indicación, el tipo de intervención o la dosis a administrar en este rubro, así como las complicaciones que presenta dicho manejo.

Este estudio tiene limitaciones asociadas a la naturaleza retrospectiva de su metodología, así como a la pequeña muestra de casos analizados, esto debido a la poca frecuencia de presentación en etapa clínica II del cáncer de endometrio. Para obtener resultados más sólidos al respecto se requieren de estudios aleatorizados prospectivos.

12. RECOMENDACIONES

- Ante la alta sospecha o confirmación histológica de afección al estroma cervical por cáncer de endometrio histología endometriode, las guías recomiendan la realización de una histerectomía radical o radical modificada con el fin de asegurar márgenes quirúrgicos, sin embargo la histerectomía extrafascial puede considerarse como una opción adecuada para el manejo oncológico con buenos resultados, principalmente en mujeres que se considere poco aptas para tolerar un procedimiento radical, a valoración individual del caso. En caso de histologías no endometrioides, no existen datos que apoyen esto y el mejor manejo continuará siendo un procedimiento radical.
- Aquellas mujeres etapificadas para cáncer de endometrio histología endometriode con realización de histerectomía extrafascial y linfadenectomía pélvica y paraaórtica que presenten hallazgos histopatológicos no esperados de afección al estroma cervical pueden considerarse bien etapificadas y completar manejo adyuvante de acuerdo a los factores pronósticos encontrados.
- En las mujeres operadas con histerectomía extrafascial sin etapificación quirúrgica completa, sea por indicación inicial no oncológica u otra causa, con reporte histopatológico de cáncer de endometrio histología endometriode, la mejor opción será completar la etapificación quirúrgica con la disección ganglionar pélvica y paraaórtica para valorar adyuvancia de acuerdo a factores pronósticos. Las excepciones serán mujeres que no toleren por alguna causa un segundo evento quirúrgico o datos confiables de grado histológico 1 o 2 con afección menor al 50% del grosor miometrial con estudio de imagen negativo para enfermedad extrauterina en abdomen.
- La indicación de adyuvancia no debe modificarse en base a si la etapificación quirúrgica fue con un procedimiento de mayor o menor radicalidad, sino únicamente en base a los factores pronósticos reportados en los hallazgos quirúrgicos y estudio histopatológico.
- Considerar la realización de un estudio prospectivo aleatorizado para dar una base más sólida al uso de histerectomía radical vs histerectomía extrafascial en las mujeres con carcinoma endometrial en etapa clínica II.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Frick HC, Munnell EW, Richart RM, et al. Carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:663– 676.
2. Chen SS. Operative treatment stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and/or grade 3 tumor surgically limited to the corpus uteri. *Cancer* 1989;63:1843–1845.
3. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: Implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:655– 659.
4. Ruvalcaba-Limón E, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México “GICOM”. *Rev Invest Clin* 2010; 62(6): 585-605
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathological spread patterns of endometrial cancer (a Gynecologic Oncology Group Study). *Cancer*. 1987; 60: 2035-41.
6. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105 (2): 109.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Treatment modalities in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:479-85.
8. Goldberg H, Miller RC, Abdah-Bortnyak R, et al. Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: a study by the Rare Cancer Network (RCN). *Gynecol Oncol*. 2008;108:298-305.
9. Wright JD, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012; 379: 1352–1360
10. Sorosky Joel. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:383–97
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical guidelines. Uterine Cancer 2.2014. Obtenido de <http://www.nccn.org>
12. Dinkelspiel HE, et al. Contemporary Clinical Management of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013; Article 583891: 1-11
13. Takano M, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Brit J Cancer* 2013; 109: 1760-1765.
14. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Cancer incidence, mortality an prevalence worldwide.
15. Siegel R, et al. Cancer Statistics, 2013. *CA CANCER J CLIN* 2013;63: 11–30.
16. INEGI. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008. Obtenido de <http://www.inegi.org.mx>
17. Registro Hitopatológico de Neoplasias Malignas 2003. Compendio Morbilidad/Mortalidad.

18. 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: 269-273.
19. Press J, Gotlieb W. Controversies in the Treatment of Early Stage Endometrial Carcinoma. *Obstetrics and Gynecology International*. Volume 2012, Article ID 578490, 8 pages.
20. Grady D, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–313.
21. Weiderpass E, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131- 1137.
22. Friberg E, et al. Diabetes and Risk of Endometrial Cancer: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 276-280.
23. Lu KH, Schorge JO, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch Syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5158–5164.
24. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). World Health Organization. Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
25. Crum CP, et al. Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of endometrium. In: Crum CP, Lee KR. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 1st Ed. Philadelphia USA: Elsevier Saunders; 2006, p. 545-610.
26. Baker P, Oliva E. A practical approach intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 3: 353-65
27. Carcangiu M.L., Chambers J.T. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:30-38
28. Colombo N, et al. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22 (6): vi35-vi39.
29. Kong A, et al. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Oxford Journals*. 2012; 104 (21): 1625-1634.
30. Miao JW, Deng XH. High-risk endometrial cancer may be benefit from adjuvant radiotherapy plus chemotherapy. *Chin J Cancer Res*. 2012; 24(4): 332-339.
31. Lachance JA, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):470-5
32. Mariani A, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11-18.

33. Simpkins F, et al. Patterns of Recurrence in Stage I Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma With Lymphovascular Space Invasion. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(1): 98-104.
34. Masuda K, et al. Carcinoma of the Lower Uterine Segment (LUS): Clinicopathological Characteristics and Association with Lynch Syndrome. *Current Genomics* 2011; 12: 25-29.
35. Watanabe Y, et al. Clinicopathologic and Immunohistochemical Features and Microsatellite Status of Endometrial Cancer of the Uterine Isthmus. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 368-373.
36. Trimble EL, Jones III HW. Management of stage II endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 323–326.
37. Morrow CP, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65
38. Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 331–347.
39. Watanabe Y, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1027–1034.
40. Kumar S, Mariani A, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2014; 132: 38–43
41. ACOG. Management of endometrial cancer. American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005; 65(2): 413-25.
42. Orezza JP, et al. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: Clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 316-323.
43. Nagase S, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology (2010) Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol* 15(6): 531–542.
44. DiSaia PJ. Predicting Parametrial Involvement in Endometrial Cancer. *Obstet Gyn* 2010; 116(5): 1016-1017.
45. Mariani A, et al. Role of Wide/Radical Hysterectomy and Pelvic Lymph Node dissection in Endometrial Cancer with Cervical Involvement. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 72-80.
46. Sartori E, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430-437.
47. Mannel RS, et al. Management of endometrial cancer with suspected cervical involvement. *Obstet gynecol* 1990; 75 (6): 1016-1022.
48. Cohn DE, et al. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1062-7.

49. Takano M, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *British J Cancer* 2013; 109: 1760-1765
50. Rock JA, Jones III HW (eds). *Te Linde’s Operative Gynecology*. 10th ed. LWW. 2008.
51. Plesca MF, et al. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy. *J Med Life*. 2014; 7(1): 60-66
52. Benedetti Panici P, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707 – 1716
53. ASTEC/EN.5 study group: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 137–146
54. Yukiharu T, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis *Lancet* 2010; 375: 1165–72
55. Mariani A, AlHilli MM. The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 193–199
56. Querleu D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Cancer in France. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 945-950
57. Aalders J, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Gynecol Oncol*. 1980; 56(4): 419–427
58. Creutzberg CL, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC study group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. (PORTEC-1) *Lancet* 2000; 355: 1404–1411
59. Keys HM, et al. A Phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG-99) *Gynecol Oncol*. 2004; 92: 744–751
60. Nout RA, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2010; 375: 816–823
61. Dewdney SB, Mutch DG. Evidence-based review of the utility of radiation therapy in the treatment of endometrial cancer. *Women’s Health* 2010; 6 (5): 695-704
62. Creutzberg CL, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001. 51:1246–1255.
63. Pitson G, et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 53: 862–867.

64. McCormick TC, Cardenes H, Randall ME. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? *Brachytherapy* 2002; 1: 61–65.
65. Ng TY, Nicklin JL, et al. Postoperative vaginal vault brachytherapy for node-negative Stage II (occult) endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001; 81:193–195.
66. Hogberg T, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer: results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422-2431
67. Goff BA, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecologic Oncology* 1994. 54:264–268.
68. Fakiris AJ, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus (³²P) and vaginal brachytherapy as adjuvant treatment for uterine papillary serous carcinoma and clear cell carcinoma: a phase II Hoosier Oncology Group (HOG 97–01) study. *Gynecologic Oncology* 2005. 96:818–823.
69. Stewart KD, et al. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002. 54:527–535.
70. Sutton G, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynaecological oncology group study. *Gynecologic Oncology* 2005. 97:755–763.