



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO-ONCOLOGÍA

Perfil Epidemiológico de pacientes con Carcinoma de
Endometrio Etapa IB G3 tratadas con Radioterapia Externa y
Braquiterapia Intracavitaria en el Instituto Nacional de
Cancerología durante 2005-2011

TESIS

Para obtener el grado de Radio-oncólogo

PRESENTA:

DR. ALBERT YEZID MENA CABRERA

Facultad de Medicina



DIRECTOR: DRA. CHRISTIAN HAYDEE FLORES
BALCÁZAR

México D.F. 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.

TUTOR: DRA. CHRISTIAN HAYDEE FLORES BALCÁZAR
MEDICO ADSCRITO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO

DRA. AIDA MOTA GARCIA
SUBDIRECCIÓN DEL DEPARTAMENTO DE RADIO ONCOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO

DRA. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
COORDINADORA DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO

AUTOR: DR. ALBERT YEZID MENA CABRERA

MEDICO RESIDENTE DEL CUARTO GRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen	5
2. Introducción	9
3. Planteamiento del problema	17
4. Hipótesis	19
5. Objetivos	21
6. Justificación	23
7. Material y métodos	25
8. Resultados	29
9. Discusión	35
10. Conclusiones	43
11. Bibliografía	45

1. RESUMEN

ASESORES DE TESIS:

Dra. Christian Haydee Flores Balcázar Médico adscrito del departamento de Radio-Oncología

Introducción: En 2002 en México el cáncer de endometrio ocupó el sexto lugar en frecuencia (1583 casos) y fue responsable de 0.43% de las muertes por causas malignas. La mayoría de los casos de cáncer de endometrio se presentan con enfermedad en etapa temprana, de bajo grado (grado 1). Se conoce que la tasa de recurrencia en cáncer de endometrio se asocia principalmente con el estadio tumoral, el tipo y grado histológico y la presencia de enfermedad extrauterina. Existe un grupo de pacientes en estadio I que tienen mayor riesgo de recurrencia basada en factores patológicos específicos. Según reportes internacionales los tumores FIGO grado 3 se asocian con mayor riesgo de recurrencia y en general con peor pronóstico. En la población mexicana se desconoce si estas características patológicas tienen un impacto en recaída y supervivencia.

Métodos: Estudio analítico, se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con reporte histológico de cáncer de endometrio usando la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología de México. Se seleccionaron para la revisión de expedientes a los pacientes con cáncer de endometrio estadio IC grado 3, diagnosticado entre el período de 1998-2011 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Se realizó análisis de características patológicas de alto riesgo y supervivencia de pacientes con cáncer de endometrio en estadios clínicos IC, grado 3. El análisis

estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics Version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL) Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los factores pronósticos fueron evaluados por log-rank test.

Resultados: Se identificaron y se revisaron los expedientes de 41 pacientes con carcinoma de endometrio estadio clínico IC grado 3. Se reportaron recurrencias en el 26,8% de los pacientes. La mediana de recurrencia fue de 36 meses. La supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años fue de 71 y 65% respectivamente. En 5 pacientes (45,5%) se presentó recurrencia extra-pélvica, en 4 pacientes (36,4%) se presentó recurrencia pélvica y en 2 pacientes (18,2%) recurrencia vaginal. El tratamiento de la recurrencia fue radioterapia sola en 3 pacientes (7,3%), en 3 pacientes quimio-radioterapia (7,3%), quimioterapia sola en 2 pacientes (4,9%) y resección en 1 paciente, 1 hormonoterapia y en 1 tratamiento paliativo. Con una mediana de seguimiento de 57 meses (rango 3-184 meses), se reportaron 5 muertes. La mediana de supervivencia fue de 47 meses. La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 90 y 71% respectivamente.

Conclusión: Esta es la primera descripción de las características patológicas, recaída y supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio estadios clínicos IC grado 3, en población mexicana. La características epidemiológicas y clínicas de los pacientes fueron similares a los reportes previos.

De forma similar a la literatura internacional, la tasa de recurrencia a 3 años se presentó en 28.6% de los pacientes. A diferencia de la literatura internacional

donde las recurrencias en este grupo de pacientes ocurren de forma extrapélvica hasta en 90-100% de las recurrencias, en este reporte solo 45% de las recurrencias que se presentaron fueron extrapélvicas. La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 90 y 71% respectivamente, menor a lo reportado en la literatura.

2. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

El carcinoma de endometrio es la neoplasia ginecológica más común en los Estados Unidos y el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres en general [1]. En 2014, se estima que en los Estados Unidos fueron diagnosticadas 52 630 mujeres y 8590 murieron a causa de esta enfermedad [2]. En 2002 en México el cáncer de endometrio ocupó el sexto lugar en frecuencia (1583 casos) y fue responsable de 0.43% de las muertes por causas malignas [3]. La mayoría de los casos de cáncer de endometrio se presentan con enfermedad en etapa temprana, de bajo grado (grado 1), y el tratamiento de primera línea es quirúrgico, que consiste en histerectomía, salpingooforectomía bilateral y evaluación de los ganglios linfáticos [4]. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en estadio I que tienen mayor riesgo de recurrencia basada en factores patológicos específicos. Los tumores FIGO grado 3 se asocian con mayor riesgo de recurrencia y en general peor pronóstico [5-8]. Las recomendaciones para el tratamiento adyuvante son bastante controversiales y con frecuencia es individualizado basado en el escenario y los riesgos de recurrencia de la enfermedad (radioterapia y/o quimioterapia adyuvante) son generalmente reservados para aquellas mujeres con un riesgo de recurrencia moderado a alto, incluyendo aquellos pacientes con enfermedad extrapélvica [9-12].

Después del tratamiento inicial, los protocolos de vigilancia recomiendan realizar evaluaciones frecuentes en el primeros 2-3 años y con intervalos más amplios posteriormente [13-15]. Basado en la evidencia reportada en la literatura donde más del 70% de las recidivas se producirán dentro de los primeros 2-3 años después del tratamiento [16-20]. Se conoce que la tasa de recurrencia en cáncer

de endometrio se asocia principalmente con el estadio tumoral, el tipo y grado histológico y la presencia de enfermedad extrauterina. Los factores histológicos establecidos de alto riesgo son tumores de alto grado, infiltración del miometrio mayor a 50%, invasión linfovascular, infiltración del segmento uterino inferior e histología no endometriode. Además otros factores de riesgo biológicos moleculares como expresión de P53, PTEN y mutaciones K-ras se asocian con un mayor o menor riesgo para recurrencia. [21-24]. No obstante la presencia de los factores de riesgo no se han abordado en la formulación de las recomendaciones para la vigilancia post-tratamiento. [25].

Las tasas de supervivencia a 5 años es de 80-90% [26-28]. El grupo de riesgo bajo, IA G1-2, después de cirugía tiene un riesgo de recurrencia vaginal del 3% que no justifica la adyuvancia. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presenta enfermedad grado 3, un subtipo endometriode distinto, biológicamente más agresivo que tiene un mayor riesgo de recurrencia locorregional y a distancia y con resultados de supervivencia más pobres. El grupo de riesgo intermedio tiene un riesgo de recurrencia loco-regional del 16% a 10 años y el de riesgo alto recurrencias loco-regionales mayores al 20% después de cirugía sola. Hay varios estudios que sugieren que el grado histológico es uno de los factores pronósticos más importantes para la recurrencia y los resultados en pacientes con cáncer de endometrio en estadio temprano. Fujimoto et al. demostraron que los pacientes con estadio I-III, grado 3 de la enfermedad experimentaron mayores tasas de recurrencia locorregional que los pacientes con menor grado, con los mismos estadios de la enfermedad [29]. Grigsby et al. reportó tasas de supervivencia libre

de progresión a 5 años para los tumores grado 3 con invasión del miometrio superficial y profunda del 69% y 42%, respectivamente, en comparación con 70% a 95% para los otros subgrupos en estadio I, grados 1 y 2 [30]. Además, Creutzberg et al. confirmó que la histología endometrioide grado 3 fue uno de los factores de recurrencia más adversos, con un HR de 5.4 [6].

Estos estudios demuestran que los pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio temprano, grado 3 tienen peores desenlaces que aquellos con enfermedad de menor grado. Sin embargo, aún no es claro el comportamiento clínico ni las estrategias óptimas de tratamiento para las mujeres con estadio I grado 3. De igual forma, los patrones de recurrencia no han sido bien definidos en pacientes con enfermedad en etapas grado 3.

Debido a la poca evidencia en la literatura, y la ausencia de reporte en México, se diseñó un estudio para evaluar el patrón de recurrencia en pacientes con cáncer de endometrio histología endometrioide grado I en estadio IC.

El estudio se centra en un grupo clínico distinto definido por la FIGO 1988 como etapa de clasificación IC (invasión del miometrio > 50%, citología pélvica negativa y sin infiltración de la mucosa cervical). Sin embargo, todas las pacientes incluidas en este estudio se clasificarían según la FIGO 2009 como estadio IB. Si bien hay una superposición significativa entre la FIGO 1988 etapa IC y la clasificación estadio IB FIGO 2009, hay cierta evidencia que sugiere que el

sistema de estadificación FIGO 1988 identifica con mayor precisión los subgrupos de pacientes en estadio I con desenlaces diferentes [31].

BRAQUITERAPIA

Los pacientes con cáncer de endometrio etapa temprana deben someterse a histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral, por un cirujano experimentado con revisión de patología para evaluar los factores de riesgo de recurrencia. Los primeros estudios mostraron que el grado más alto y más profundo de invasión del miometrio (MMI) aumentaron el riesgo de fracaso vaginal [32] y el aumento de la positividad ganglionar pélvica y para-aórtica a exploración quirúrgica [33]. El estudio del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) 99 y el primer estudio de Radioterapia postoperatoria en el cáncer endometrial (PORTEC-1) mostraron que con la radioterapia externa adyuvante para pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio reduce la tasa de recurrencia 12-15 % a 3-6%. Tanto los estudios GOG 99 y PORTEC-1 establecieron subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia, que se considera grupo de riesgo intermedio-alto (IA).

El grupo de riesgo IA se basa en varios factores: la profundidad de invasión al miometrio, el grado superior, presencia de invasión del espacio linfvascular (LVSI), y una edad mayor (Tabla 1). En los grupos de riesgo IA, la radioterapia externa adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia de 18-26% a 5-6%. Todos los demás pacientes de estos estudios se clasifican como de riesgo intermedio

bajo (IB), y la radioterapia externa disminuyó la tasa de recurrencia del 5-6% al 2% [34,35,36,37]. Sin embargo, el uso de radioterapia externa no está exento de potencial toxicidad.

Tabla 1. Comparación de grupos de riesgo intermedio-alto en cáncer endometrial estadio I definido por el PORTEC-1 y GOG 99

	PORTEC -1	GOG 99
Edad	>60	
Grado	3	2-3
Invasión miometrial	> 50% (1/2 externo)	> 66% (1/3 externo)
Invasión linfovascular	N/A	Presente
Grupo riesgo intermedio alto	2 de 3 factores de riesgo	Cualquier edad, con 3 factores de riesgo
		Edad > 50 años, con 2 factores de riesgo
		Edad > 70 años con 1 factor de riesgo

El PORTEC-1 mostró toxicidad grados 1-4 del 26% con radioterapia externa vs 4% sin radioterapia externa ($p < 0,0001$) que fue principalmente de naturaleza

gastrointestinal [38]. Además, GOG 99 observó un aumento significativo en toxicidad hematológica, gastrointestinal (GI), genitourinaria (GU), y cutánea con radioterapia externa adyuvante [34]. A largo plazo (15 años) en una encuesta de calidad de vida (QOL), los pacientes en el PORTEC-1 que recibieron radioterapia externa informaron funciones urinarias e intestinales más pobres, así como disminución de su desempeño físico [39].

La capacidad de salvar con éxito a un paciente con recurrencia de la enfermedad que no fue tratado con radioterapia adyuvante puede ayudar a guiar a las recomendaciones sobre el uso de la terapia adyuvante.

La vagina es el único sitio de recurrencia en 15 de 21 pacientes (71,4%) en el estudio GOG 99 y 37 de 51 pacientes (72,4%) en el PORTEC-1, por lo que la vagina es el sitio más común de fracaso [34,35]. En el GOG 99, 12 de 13 pacientes con recurrencia vaginal en el grupo de observación fueron tratados con radioterapia de salvamento. La vigilancia estricta sugiere que 5 de esos 13 pacientes murieron de cáncer de endometrio [35]. Los estudios retrospectivos indican un control local de 35 a 84% con radioterapia externa de rescate y supervivencia a los 5 años del 18-66%. La radioterapia externa de salvamento se asoció a toxicidad gastrointestinal grado 3 y 4 en 18% de los pacientes y en 11 pacientes (50%) presentaron toxicidad vaginal grado 3 [40].

A pesar de que el cáncer de endometrio en etapa temprana es altamente curativo con cirugía sola, la enfermedad recurrente puede ser devastadora dada la

relativamente baja tasa de supervivencia y la alta tasa de toxicidad. Por lo tanto, la capacidad para prevenir la recurrencia de la enfermedad, especialmente con una toxicidad mínima, podría ser de gran beneficio para los pacientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, en la literatura internacional se conoce que los pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio temprano, grado 3 tienen peor pronóstico que los pacientes con enfermedad de menor grado, sin embargo no existen estudios realizados en la población mexicana que evalúen esta evidencia. Además se desconoce si esto tendría efecto en recaída y supervivencia.

4. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

H0: Los pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio clínico I, grado 3 tienen supervivencia libre de recaída y supervivencia global similar.

H1: Los pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio clínico I, grado 3 tienen peor supervivencia libre de recaída y supervivencia global con respecto a los otros estadios.

5. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo primario

El objetivo principal de este estudio es evaluar los patrones de recurrencia (local, locorregional y a distancia) en pacientes con adenocarcinoma endometrioide de endometrio FIGO 1988 etapa IC grado 3 de una institución de tercer nivel.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios fueron determinar la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia y metástasis a distancia. Un objetivo secundario fue determinar los resultados de supervivencia de los pacientes con recurrencias locorregionales frente a distancia.

6. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACION

En 2002 en México el cáncer de endometrio ocupó el sexto lugar en frecuencia (1583 casos) y fue responsable de 0.43% de las muertes por causas malignas. La mayoría de los casos de cáncer de endometrio se presentan con enfermedad en etapa temprana, de bajo grado (grado 1). Se conoce que la tasa de recurrencia en cáncer de endometrio se asocia principalmente con el estadio tumoral, el tipo y grado histológico y la presencia de enfermedad extrauterina. Existe un grupo de pacientes en estadio I que tienen mayor riesgo de recurrencia basada en factores patológicos específicos. Según reportes internacionales los tumores FIGO grado 3 se asocian con mayor riesgo de recurrencia y en general con peor pronóstico. En la población mexicana se desconoce si estas características patológicas tienen un impacto en recaída y supervivencia.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio analítico, observacional, retrospectivo.
- Se realizó análisis de características patológicas de alto riesgo y supervivencia de pacientes con cáncer de endometrio en estadios clínicos IC, grado 3.

Criterios de inclusión

- Pacientes del género femenino mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con confirmación histopatológica, por el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología de México, de cáncer de endometrio estadio clínico IC grado 3.
- Pacientes con tratamiento y seguimiento del cáncer de endometrio en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Criterios de exclusión

- Pacientes con neoplasias sincrónicas o metacrónicas diferentes a carcinoma basocelular

Población estudiada

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con reporte histológico de cáncer de endometrio usando la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología de México. Se seleccionaron para la revisión de expedientes a los pacientes con cáncer de endometrio estadio IC grado 3, diagnosticado entre el período de 1998-2011 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Se obtuvieron los datos a partir de los expedientes y se analizaron las características clínicas, histológicas, así como etapa clínica, tratamiento, recurrencia y supervivencia de las pacientes tratadas quirúrgicamente. Se reportaron las fallas locales y locorregionales, así como la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Variables

- Variables calculadas mediante estadística descriptiva: edad; estadio clínico y patológico; histología; grado de diferenciación, invasión linfocelular; tipo de tratamiento inicial; tiempo y sitio de recurrencia; tiempo de seguimiento; desenlace; mortalidad; supervivencia.
- Medidas de tendencia central: medias y mediana.

Estadística

El tiempo de seguimiento fue expresado en meses, se calculó como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o fecha de último seguimiento. El tiempo hasta la recurrencia, se calculó como el intervalo entre el término de tratamiento definitivo y la recurrencia. Se calculó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad para el grupo completo. La supervivencia global se definió como el tiempo desde el tratamiento definitivo hasta la muerte (evento) o fecha de último seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad se definió como el tiempo hasta la progresión, calculado como el intervalo entre el tratamiento definitivo y la recurrencia.

Las variables continuas se expresaron como medianas y desviación estándar; las variables categóricas se presentaron como porcentaje y con intervalo de confianza del 95%. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el análisis de supervivencia se evaluó con la prueba de log-rang. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo (prueba de dos colas).

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico computacional SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL).

8. RESULTADOS

RESULTADOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de cáncer de endometrio desde el 1 enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se identificaron y se revisaron los expedientes de 41 pacientes con reporte histopatológico de carcinoma de endometrio estadio clínico IC grado 3 que se incluyeron para el análisis estadístico.

La mediana de edad al diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 59 años (rango de 31 a 77 años), la mayoría (35 pacientes, 85.4%) de las pacientes se diagnosticaron en la postmenopausia. La mayoría (28 pacientes, 68.3%) eran multíparas.

Las comorbilidades de las pacientes fueron: 9 pacientes con diabetes mellitus (22%), 3 pacientes con hipertensión arterial (7.3%), 1 paciente con diabetes mellitus e hipertensión arterial (2,4%). En 11 pacientes (26,8%) se reportó sobrepeso, con un IMC de 25-29.9 kg/mt² y en 16 pacientes obesidad (39%), con IMC de 30 kg/mt² o mas.

La cirugía fue realizada en el Instituto Nacional de Cancerología de México en 51,2% de los pacientes. El tipo de cirugía en 22 pacientes fue rutina de endometrio (53.7%), en 18 pacientes fue histerectomía sola (43.9%), histerectomía y linfadenectomía pélvica bilateral en 1 paciente (2.4%). En 23 pacientes (56.1%) se realizó disección pélvica y en 22 pacientes (53.7%) se realizó disección para-aortica.

En 19 pacientes el reporte de histopatología incluyó el tamaño del tumor, de

los cuales en 2 pacientes (10.5%) fue menos de 3cm, en 10 pacientes (52,6%) fue de 3 a 5,9 cm y en 7 pacientes (36,8%) fue de 6cm o mas. Además se reportó la presencia de invasión linfovascular en 9 pacientes (22%) y la ausencia de esta en 26 pacientes (63.4%). La histología fue endometriode en 34 pacientes (83,1%), en 3 pacientes fue de células claras (7.3%), en 2 pacientes, adenoescamoso (4,9%), en 1 paciente seroso papilar (2,4%) y en 1 paciente células vidriosas (2,4%).

En 19 pacientes no se disecaron ganglios (46,3%); se resecaron de 1 a 5 ganglios en 7 pacientes (17%); de 6 a 10 ganglios en 10 pacientes (24,3%); y mas de 10 ganglios en 5 pacientes (12%).

La mayoría (32 pacientes, 78%) recibieron radioterapia y braquiterapia postoperatoria y 9 pacientes (22%) no recibieron radioterapia postoperatoria. De los pacientes que recibieron radioterapia externa, 15 pacientes fueron tratados con cobalto (36,6%) y 17 pacientes (41,4%) con aceleradores lineales (9 pacientes con energía de 15MV y 8 pacientes con energía de 6MV). La mediana de dosis administrada fue de 50Gy (45-50.4Gy). El fraccionamiento utilizado en 27 pacientes (65,9%) fue 200cGy, en 4 pacientes (9,8%) 180cGy y en 1 paciente fue 300cGy.

Se administró quimioterapia en 6 pacientes (14.6%): en 4 pacientes de forma concomitante (9,8%) y en 2 pacientes de forma secuencial (4,9%). En 5 pacientes el esquema de quimioterapia fue carboplatino (83%) y en 1 paciente se administró carboplatino y taxol (17%). 5 pacientes recibieron 5 o más ciclos que equivale al 83%.

La administración de la braquiterapia fue en 29 pacientes (70,9%) de baja

tasa de dosis, y en 3 pacientes (7,3%) alta tasa de dosis. La dosis en los pacientes que recibieron alta tasa fue de 600cGy por fracción y recibieron 4 sesiones. En 28 pacientes (68,3%) el punto de prescripción fue a 0.5cm de la mucosa vaginal, y en 4 pacientes (9,8%) fue a superficie.

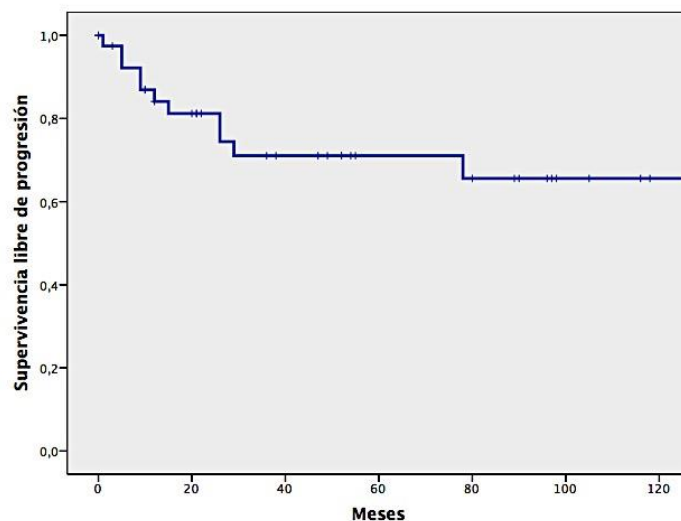
La tasa de complicaciones fue baja: 8 pacientes (19,5%) presentaron toxicidad aguda a radioterapia (4 diarrea, 2 disuria, 1 diarrea y disuria y 1 radiodermatitis). La toxicidad tardía se presentó en 3 pacientes (7,3%) con proctitis. No se reportó ningún paciente con toxicidad grado 3 o 4.

RECURRENCIAS

Se reportaron recurrencias en 11 pacientes que representan 26,8%. La mediana de recurrencia fue de 36 meses (rango 1-156 meses). La supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años fue de 71 y 65% respectivamente (ver grafica 1). En 5 pacientes (45,5%) se presentó recurrencia extra-pélvica, en 4 pacientes (36,4%) se presentó recurrencia pélvica y en 2 pacientes (18,2%) recurrencia vaginal.

El tratamiento de la recurrencia fue radioterapia sola en 3 pacientes (7,3%), en 3 pacientes quimio-radioterapia (7,3%), quimioterapia sola en 2 pacientes (4,9%) y resección en 1 paciente, 1 hormonoterapia y en 1 tratamiento paliativo.

Grafica 1. Curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan Meier



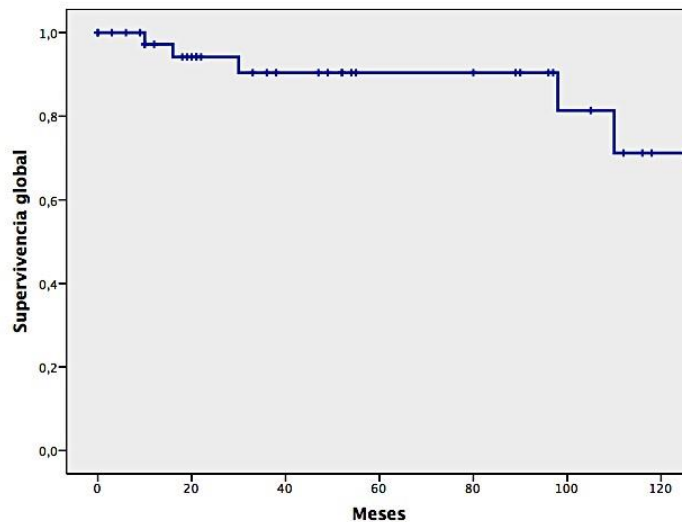
En el análisis univariado las variables que se asociaron con mayor recurrencia fueron: la ausencia de disección pélvica ($p= 0.024$), ausencia de disección paraórtica ($p= 0.04$), ausencia de quimioterapia ($p= 0,031$), índice de masa corporal ($p= 0.041$). De los pacientes con disección pélvica, 3 de 23 pacientes presentaron recurrencia. De los pacientes sin disección pélvica, se presentaron recurrencias en 8 de 18. De los 22 pacientes con disección para-aórtica, 3 presentaron recurrencia y en los 19 pacientes sin disección para-aórtica, 8 recurrieron. De los pacientes con IMC mayor o igual a $30\text{kg}/\text{mt}^2$ y 2 de 21 mujeres con $\text{IMC} < 30$ recurrieron.

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Con una mediana de seguimiento de 57 meses (rango 3-184 meses), se reportaron 5 muertes (12,2%). La mediana de supervivencia fue de 47 meses (rango 1-165 meses). La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 90 y 71% respectivamente (ver grafica 2).

La supervivencia global a 5 años en pacientes con recurrencia pélvica versus extrapélvica no fue estadísticamente significativa (75 vs 67%, $p=0.076$).

Grafica 2. Curva de supervivencia global de Kaplan Meier



En el análisis univariado no se identificaron factores que empeorarán la supervivencia global.

9. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los pacientes con carcinoma de endometrio de tipo endometriode etapa FIGO 1988 IC, grado 3 representan un grupo de pacientes con un riesgo significativamente mayor de recurrencia en comparación con los pacientes con tumores estadio FIGO IC de grado 1 o 2 (HR 6.86) [1]. En este estudio se reportaron recurrencias en 7 pacientes que representan el 17% a 3 años. En varios estudios, los pacientes con cáncer endometrial estadio IC grado 3 tuvieron una tasa de incidencia acumulada de falla de 28.9% a 3 años en comparación con una tasa de 5.4% en pacientes con estadio IC de grado 1 o 2. Estos datos son coherentes con los resultados anteriores, que identifican el grado y profundidad de invasión miometrial como factores pronósticos importantes en pacientes en etapa temprana. Meerwaldt et al. reportó una tasa de recurrencia del 20% en pacientes estadio IC, grado 3 en comparación con una de 4% en pacientes estadio IC, grado 1 y 2 [41].

Kara C, et al. reportó en un estudio prospectivo de 134 pacientes con EC IC que fueron tratados con cirugía en todo el grupo, linfadenectomía en 79% y radioterapia adyuvante en 91%; que las recurrencias fueron extrapélvicas en 90% de todos los pacientes y en el 100% de los pacientes con enfermedad grado 3. La enfermedad metastásica detectada fue a nivel óseo, hepático, pulmonar o ganglionar para-aórtica y fue responsable de la muerte en la mayoría de los casos [1].

Esto es comparable a los resultados observados por Nout et al. en el estudio aleatorizado PORTEC-2 publicado en 2010 que comparó radioterapia postoperatoria en carcinoma endometrial e investigó el tratamiento con braquiterapia vaginal en pacientes con riesgo intermedio-alto, estableciendo que el tratamiento adyuvante con braquiterapia vaginal es tan eficaz como la radioterapia externa en la reducción de la recurrencia vaginal, con menos efectos tóxicos y mejor calidad de vida.

Informaron también que casi todas las recurrencias pélvicas después de radioterapia intravaginal ocurrieron en el contexto de la enfermedad extrapélvica generalizada [42]. Mientras en nuestro estudio el 45,5% de las recurrencias fueron extra-pélvicas, el 36,4% fueron recurrencia pélvicas y el 18,2% recurrencias vaginales.

Creasman WT, et al. en el estudio GOG 99 reportó micrometastasis en ganglios pélvicos en <10% del cáncer endometrial estadio I, comparado con 18% en caso de invasión miometrial del tercio externo. [33].

Estudios previos también han identificado el grado 3 de la enfermedad como un predictor significativo de recurrencia extrapélvica no candidata a salvamento. Debido a su notable alto riesgo de recurrencia, los pacientes con estadio IC, grado 3 de la enfermedad fueron excluidos de la aleatorización en los estudios PORTEC. Por tanto se consideró que la radioterapia adyuvante no podía omitirse con seguridad en este grupo de alto riesgo [16].

En el estudio PORTEC se aleatorizaron 715 pacientes con cáncer de endometrio estadio IC grado 1 o 2, y estadio IB grado 2 o 3 para radioterapia pélvica o ningún tratamiento. Creutzberg et al. informó los resultados del subgrupo de pacientes con estadio IC, grado 3 del cáncer endometrial que recibieron radioterapia postoperatoria. Estos pacientes se consideraron de alto riesgo para recurrencia locorregional y a distancia, y basado en los reportes del beneficio de la radioterapia pélvica no fueron aleatorizados, y recibieron radioterapia postoperatoria. Se registraron 104 pacientes con cáncer de endometrio estadio IC grado 3, de los cuales 99 fueron evaluados. Con una mediana de seguimiento de 83 meses, la tasa de recaída locorregional (vaginal o pélvica) a 5 años en pacientes tratados con radioterapia postoperatoria fue de 1-3% en estadio 1C G1-2 y 1B G2-3 vs 14% con estadio IC grado 3 [6].

Las metástasis a distancia a 5 años fueron de 3-8% en tumores grado 1 y 2; 20% en estadio IB grado 3; y 31% en estadio IC grado 3. La supervivencia global fue de 83-85% para grado 1 y 2; 74% para estadio IB grado 3; y 58% para estadio IC grado 3 ($p=0.001$). En el análisis multivariado el factor pronóstico adverso más importante de recaída y muerte como consecuencia de cáncer de endometrio fue la histología grado 3 (HR 5.4 y 5.5; $p=0.0001$). Se observó que la radioterapia pélvica mejoró el control local, sin reducción de la enfermedad metastásica, siendo este el principal sitio de recurrencia [6].

En este estudio la mediana de supervivencia fue de 47 meses. La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 90 y 71% respectivamente.

Aalders aleatorizó 540 mujeres con cáncer de endometrio EC I posterior a histerectomía total abdominal, salpingo-ooforectomía bilateral y braquiterapia vaginal posoperatoria a radioterapia externa adicional u observación. La radioterapia pélvica mostró reducción de las recurrencias vaginales y pélvicas, sin mejoría de la supervivencia global a 5 años (89% vs 91%). Sin embargo, el subgrupo de pacientes con tumor grado 3 con invasión miometrial profunda, mostró un beneficio en la supervivencia con radioterapia pélvica (muertes por cáncer de 18% con braquiterapia + radioterapia externa vs 27% con braquiterapia sola [27]).

Rasool et al. realizó una revisión retrospectiva multi-institucional que demostró que los pacientes con carcinomas endometriales estadio FIGO IB / IC, grado 3 de histología endometrioide tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia extra-pélvicas y una pobre tasa de respuesta a la terapia de rescate. De los pacientes que presentaron recurrencias, el 90% había recibido previamente terapia adyuvante con braquiterapia, radioterapia pélvica, o ambos. La baja tasa de recurrencias locales aisladas apoya el uso de la cirugía y radioterapia adyuvante como un método eficaz de control local; sin embargo, la alta proporción de recurrencias extrapélvicas genera una pregunta sobre si la terapia sistémica produce un beneficio en estos pacientes [43].

No hay consenso en la comunidad de ginecología oncológica en cuanto al esquema de tratamiento adyuvante más apropiado para los pacientes con enfermedad estadio I.

En nuestro estudio la supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años fue de 71 y 65% respectivamente. Kanski et al, en 1996 en un estudio de 323 pacientes, reportó las características pronósticas del adenocarcinoma endometrial estadios clínicos I, concluyendo que el grado tumoral es un factor predictor de supervivencia, con supervivencia libre de enfermedad en histología grado 3 de 78%, grado 2 de 88% y grado 1 de 100%. Además sugirió que la supervivencia libre de progresión en cáncer de endometrio estadio IC grado 3 mejora con adición de RT [44].

En 2004, Keys et al. publicó los resultados de GOG 99, que sugieren el uso de radioterapia pélvica adyuvante en pacientes con al menos 2 factores de riesgo intermedio-alto: grado 2-3 de la enfermedad, la invasión del tercio externo del miometrio, invasión linfovascular, edad > 70. Se reportó una asociación de los criterios de riesgo intermedio-alto y riesgo de recurrencia; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo [35].

Si bien estos datos aparentemente sugieren la necesidad de una terapia adyuvante sistémica en este grupo de alto riesgo, no hay datos que apoyen un esquema adyuvante eficaz en este momento.

Estudios aleatorizados previos han demostrado que la radioterapia adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia local, pero no afecta la supervivencia global [10,16,18].

Se justifica aún más la necesidad de estudios prospectivos aleatorizados que aborden el papel de la terapia sistémica adyuvante en pacientes en fase inicial de adenocarcinoma endometrial de histología endometriode con características de alto riesgo. Esta pregunta actualmente se está abordando en el estudio GOG 249, un estudio clínico fase III en el que los pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio- alto se asignaron al azar a la radioterapia pélvica adyuvante o quimioterapia adyuvante más braquiterapia vaginal.

Este estudio de una sola institución fortalece la evidencia retrospectiva que identifica a los pacientes estadio IC, grado 3 como un grupo especial de alto riesgo de recurrencias fuera de la pelvis.

Como limitantes del estudio encontramos que se trata de un estudio retrospectivo, no todos los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria, solo se incluyeron pacientes estadio clínico IC grado 3 y no se incluyeron pacientes IA ni IB para realizar un análisis comparativo.

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Esta es la primera descripción de las características patológicas, recaída y supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio estadios clínicos IC grado 3, en población mexicana. Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes fueron similares a los reportes previos.

De forma similar a la literatura internacional, la tasa de recurrencia a 3 años se presentó en 28.6% de los pacientes. A diferencia de la literatura internacional donde las recurrencias en este grupo de pacientes ocurren de forma extrapélvica hasta en 90-100%, en este reporte solo 45% de las recurrencias se presentaron extrapélvicas. La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 90 y 71% respectivamente, menor a lo reportado en la literatura.

Faltan estudios retrospectivos que incluyan el análisis de los pacientes con todos los estadios, para comparar los resultados de recurrencia y supervivencia entre estos grupos. Se requieren estudios prospectivos en este grupo de pacientes para comparar los resultados según el tratamiento administrado.

11. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Kara C. Long, Qin Zhou, Martee L. Patterns of recurrence in 1988 FIGO stage IC endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 99–102
2. American Cancer Society (US). What are the key statistics about endometrial cancer? [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society, Inc. [Available from] <http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/detailedguide/endometrial-Uterine-Cancer-Key-Statistics>; 2014. [updated 2014 Feb 3; cited 2014 Aug 23].
3. Registro Histopatológico de Neoplasias en México, Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología, 2004.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005 Aug;106:413–25.
5. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, et al. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 111–7.
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Win- ter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*

2004;22:1234–41.

7. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, Nakamura A, Mizunuma H, Yaegashi N, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009;112:342–7.
8. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:905–11.
9. Cengiz M, Singh AK, Grigsby PW. Postoperative vaginal brachytherapy alone is the treatment of choice for grade 1-2, stage IC endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:926–31.
10. Horowitz NS, Peters WA, Smith MR, et al. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2002;99:235–40.
11. Jolly S, Vargas C, Kumar T, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:887–92.
12. MacLeod C, Fowler A, Duval P, et al. High-dose rate brachytherapy alone post-hysterectomy for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 1033–9.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms, Version 2.2015 NCCN.org
14. Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO
15. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann*

- Oncol 2008;19:19–20. 6.
16. ACOG practice bulletin. clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65. Management of Endometrial Cancer; August 2005.
 17. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992;47:323–7. 8.
 18. Tjalma WAA, Tjalma WA, van Dam PA, et al. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:931–7. 9.
 19. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520–9. 10.
 20. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:985–92.
 21. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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.
 22. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1009–15.
 23. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Surgical stage I endometrial cancer:

- predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002; 87:274–80.
24. Gemer O, Ben Arie A, Levy T, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 644–7.
25. A. Ben Arie, O. Lavie, M. Gdalevich, M. Voldarsky Temporal pattern of recurrence of stage I endometrial cancer in relation to histological risk factors . *EJSO* 38 (2012) 166e169
26. FIGO. Annual report; 2001.
27. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Post-operative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419–27.
28. Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, van Putten WL, et al. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:299–304.
29. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2008 Dec:4.
30. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(5): 905–11.
31. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Leitao MM Jr, Chi DS, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer*

- 2011;21:511–6.
32. Price JJ, Hahn GA, Rrominger CJ. Vaginal involvement in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:1060–5.
 33. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–41.
 34. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404–11.
 35. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51.
 36. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Post-operative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834–8.
 37. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631–8.
 38. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-

- Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246–55.
39. Nout RA, vandePoll-Franse LV, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1692–700.
40. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A, Drouin P, Gauthier P, Provencher D, et al. Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2006;101:445–9.
41. Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, van Putten WL, Tjokrowardojo AJ, Koper PC. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:299–304.
42. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
43. Rasool N, Nickles A, Seamon L, Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: An analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence. *Gynecologic Oncology* 116 (2010) 10–14
44. Kanski A, Domenico D, Tyrkus M, et al: Prognostic characteristics of surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:935-940