



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

**ASOCIACIÓN ENTRE GRADO TUMORAL Y EL
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE
ENDOMETRIO TIPO ENDOMETRIOIDE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ELENA LARA HERNÁNDEZ

**DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



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.

Índice

1. Marco Teórico	3
a. Generalidades	3
b. Factores de riesgo	4
c. Diagnóstico y estadificación	5
d. Tratamiento adyuvante	6
e. Factores pronóstico	7
f. Grado histológico como factor pronóstico	
2. Planteamiento del problema	9
a. Pregunta de investigación	
b. Justificación	9
3. Objetivos	10
a. Objetivo General	10
b. Objetivos específicos	10
c. Objetivos secundarios	10
4. Definición y Categorización de las variables	11
5. Metodología	13
a. Diseño de Investigación	13
b. Universo de trabajo	13
c. Lugar o sitio del estudio	13
d. Tamaño de la muestra	13
e. Forma de selección de los sujetos de estudio	13
f. Criterios de inclusión	13
g. Criterios de exclusión	13
6. Recolección de datos	14
7. Análisis estadístico	14
8. Resultados	14
9. Discusión	26
10. Conclusión	27
11. Bibliografía	28
12. Aspectos administrativos	30
13. Cronograma de Actividades	30
14. Bibliografía	30

Marco teórico

Generalidades

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados y el segundo más común, después del cáncer cervicouterino, en los países en vías de desarrollo. [1](#)

A nivel mundial en 2018, 527,600 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio. La tasa de mortalidad fue de 1.7 a 2.4 por 100,000 mujeres. En países desarrollados el cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más común con 60,000 nuevos casos y 10,000 muertes cada año. [1-2](#)

La mayoría de las neoplasias malignas que surgen en el endometrio son carcinomas, y se clasifican en general en dos tipos principales según las características clínico-patológicas: [3](#)

Las neoplasias tipo 1 son de tipo endometrioides de bajo grado (G1 y G2) y constituyen el 80 a 85% del cáncer de endometrio. Estos tumores son estimulados por el estrógeno, típicamente están precedidos por una neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) se presentan en una etapa temprana y tienen buen pronóstico.

Las neoplasias tipo 2 incluyen EC de endometrioides G3 y las histologías no endometrioides: seroso, células claras, de células mixtas y no diferenciadas. Estas neoplasias no son sensibles al estrógeno y con frecuencia ocurren en presencia de un endometrio atrófico. Son de alto grado y tienen un mal pronóstico. Los carcinosarcomas también entran en este grupo.

La histología del cáncer endometrial se clasifica según el sistema de la Organización Mundial de la Salud. Las proporciones relativas de cada tipo histológico son endometrioides en 77%, seroso 7%, células claras en 2%, carcinosarcoma 3%, otros 12%. [4](#)

Carcinoma de endometrioides: la histología del endometrioides es el tipo más común de EC, que representa del 75 al 80 por ciento de los casos [4]. Estos tumores son estimulados por el estrógeno, típicamente están precedidos por hiperplasia endometrial (también conocida como neoplasia intraepitelial endometrial NIE) y se presentan en una etapa temprana y tienen un buen pronóstico.

La endometrioides EC está compuesta por células columnares altas que recubren glándulas adosadas sin estroma intermedio. Las glándulas tienen un contorno luminal suave. Los patrones cribriformes (glándula dentro de una glándula) también son comunes. Ocasionalmente, las EC endometrioides tienen un patrón prominente de crecimiento papilar o villoglandular.

Las EC de endometrioides se clasifican utilizando el sistema de clasificación de FIGO, que evalúa el patrón arquitectónico y el grado nuclear:

- Grado 1: menos del 5% de patrones de crecimiento sólido
- Grado 2: patrones de crecimiento sólido de 6 a 50%
- Grado 3: crecimiento sólido superior al 50%

La diferenciación escamosa es común en las EC de endometrioides y no se incluye en la evaluación del crecimiento sólido al determinar el grado. La marcada atipia nuclear (grado nuclear 3) eleva el grado en uno de 1 a 2, o de 2 a 3. Se ha propuesto un esquema binario de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para el adenocarcinoma endometrioide [5].

Se reconocen varios tipos variantes de EC endometrioides, incluidos los carcinomas con diferenciación escamosa y los carcinomas con vacuolas citoplasmáticas prominentes (carcinoma secretor).

La mayoría de las EC endometrioides expresan las proteínas del receptor de estrógeno y progesterona. La invasión miometrial, si está presente, puede tener un patrón infiltrante con fibrosis estromal reactiva y células inflamatorias ("reacción desmoplásica") o un patrón de empuje más sutil (grandes nidos de tumores se extienden hacia el miometrio sin provocar una reacción estromal). Un patrón inusual observado con EC de endometrioides de grado 1, el patrón microquístico alargado y fragmentado (MELF), se asocia con invasión linfocascular y metástasis nodales [6,7].

El carcinoma endometrial de tipo endometrioide se asocia con una exposición prolongada a estrógeno exógeno o endógeno, sin oposición de progesterona. Esto provoca la proliferación endometrial continua, lo que lleva al desarrollo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma posteriormente.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados con una mayor exposición del endometrio a estrógenos incluyen nuliparidad (RR=2), menarquia temprana, menopausia tardía (>55 años, RR=2), tumores productores de estrógeno (por ejemplo, tumores ováricos como el de células de la granulosa). La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos sin progesterona aumenta el riesgo de cáncer endometrial (RR=2-10) [8]

Las mujeres con obesidad [9] y diabetes mellitus tipo 2 tienen un alto riesgo de este tipo de cáncer endometrial debido a una concentración relativamente alta de estrógenos debido a la aromatización de androstenediona a estrona en el tejido adiposo. No está claro si el mayor riesgo asociado con la diabetes mellitus se relaciona únicamente con la obesidad coexistente o si la diabetes tiene un efecto independiente, ya que la resistencia a la insulina puede desempeñar un papel independiente (RR=2) [10].

Riesgo Relativo	
Sobrepeso	1.5
Obesidad Grado 1	2.5
Obesidad Grado 2	4.5
Obesidad Grado 3	7.1

Los subtipos endometrioides se presentan con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas. Este tipo de neoplasia también puede ocurrir en mujeres jóvenes (pre menopáusicas) con anovulación crónica, síndrome de ovario poliquístico (SOP) (RR=3) y obesidad. Las mujeres no obesas con SOP muestran resistencia a la insulina, lo que nuevamente sugiere que este es un factor de riesgo separado [10].

Se han identificado muchos cambios genéticos diferentes en estas neoplasias, incluidas las mutaciones en PTEN, KRAS, ARID1A, PIK3CA y CTNNB1, y la inestabilidad de microsatélites (IMS) [11]. La inactivación de PTEN parece ser un evento temprano en la carcinogénesis y puede detectarse en lesiones premalignas clonales tempranas, conocidas como neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), o hiperplasia endometrial atípica [12].

MSI se encuentra en la evaluación de la patología en aproximadamente un tercio de las EC de endometrioides y se debe con mayor frecuencia a la inactivación de la proteína de reparación de desapareamientos MLH1 por hipermetilación. Este es un mecanismo diferente al observado en los carcinomas asociados con el síndrome de cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC o síndrome de Lynch) en el que existe una mutación de la línea germinal en una de las proteínas de reparación no coincidentes [13].

Las mutaciones de p53 son infrecuentes en el cáncer de endometrio de tipo endometriode y solo se ven en los carcinomas endometrioides G3 [14]. Es incierto si esto representa un paso tardío adicional en la carcinogénesis o una vía completamente diferente.

Diagnóstico y Estadificación

Se debe obtener una evaluación completa previo a la determinación del tratamiento, incluida la historia clínica, el examen físico y el muestreo del endometrio. La planificación del tratamiento se guía por la capacidad del paciente para tolerar la cirugía y por la histología y el grado tumoral. Pruebas adicionales pueden incluir estudios de imágenes o marcadores tumorales para evaluar la presencia de enfermedad metastásica si se sospecha.

El carcinoma endometrial se estadifica quirúrgicamente de acuerdo con el sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

La histerectomía extrafascial total con salpingooforectomía bilateral, la disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos es el procedimiento de estadificación estándar para el cáncer de endometrio, el lavado peritoneal juega un papel como factor de mal pronóstico si es positivo. (15)

La cirugía generalmente se realiza por una vía mínimamente invasiva, siendo la laparoscopia asistida por robot o la laparoscopia convencional las vías más comunes para la extirpación quirúrgica. Se pueden adaptar rutas adicionales (laparotomía o vaginal) a la patología de cada paciente.

Tratamiento adyuvante

El tratamiento del cáncer de endometrio después de la estadificación quirúrgica se basa en el riesgo de recaída y enfermedad persistente, que se define por la etapa al momento del diagnóstico, así como la presencia de factores pronósticos.

Bajo riesgo:

- Grado histológico 1 y 2
- Cáncer limitado al endometrio o con invasión menor al 50% del miometrio sin invasión linfovascular.

Las pacientes con cáncer de endometrio clasificadas en este grupo de riesgo tienen un 5% de recurrencia (16-20), por lo que se recomienda vigilancia posterior a la cirugía. No está indicada la terapia adyuvante, ya que no se ha demostrado diferencia en la supervivencia libre de enfermedad y global, lo que es contrario a la toxicidad y reportes de efectos adversos cuando son sometidas a radioterapia o braquiterapia adyuvante. (21-22)

Riesgo Intermedio:

Cáncer confinado al útero e invasión del miometrio (un subconjunto del estadio IA o estadio IB) o cáncer que demuestra una invasión oculta del estroma cervical (estadio II).

Se considera que un subconjunto de mujeres tiene un alto riesgo intermedio según ciertos criterios patológicos:

El Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) define un riesgo intermedio alto según la edad y cualquiera de los tres factores patológicos: la presencia de invasión miometrial profunda, histología de grado 2 o 3 o la presencia de invasión del espacio linfovascular (LVSI) 23]. Las mujeres tienen una enfermedad de riesgo intermedio alto si son: ≥ 70 años con un factor de riesgo, edad de 50 a 69 años con dos factores de riesgo, o edad ≥ 18 años con los tres factores de riesgo.

• Por el contrario, los ensayos de radioterapia postoperatoria en cáncer endometrial (PORTEC) definen un alto riesgo intermedio según dos de los tres factores clínico-patológicos presentes: edad > 60 años, mitad invasión miometrial externa e histología de grado 3 [24-26].

En este grupo de pacientes (riesgo intermedio bajo) se sugiere la observación después de la cirugía en lugar de la RT en mujeres con enfermedad de riesgo intermedio bajo porque tienen un buen pronóstico, mientras que para el grupo de riesgo intermedio alto se indica radioterapia, por tener un mayor riesgo de recurrencia local, así como el uso de quimioterapia ya que se puede mejorar los resultados en mujeres con invasión miometrial externa de un tercio, G3 y la presencia de invasión linfovascular.

Riesgo alto:

- Adenocarcinoma seroso (en cualquier etapa)
- Adenocarcinoma de células claras (en cualquier etapa)
- Carcinoma de endometrioide profundamente invasivo de grado 3
- Enfermedades en estadios patológicos III / IV de cualquier histología

Para este grupo de pacientes en etapa temprana (etapa I o II) de alto riesgo, se pueden observar en caso de ser IA sin invasión miometrial, con la opción de administrar braquiterapia, contrario a las pacientes IA con invasión miometrial, carcinoma seroso en estadio IB o II o carcinoma endometrioide IB de alto grado se les puede ofrecer radioterapia pélvica (RT) sola o VBT con quimioterapia adyuvante.

Para las mujeres con enfermedad localmente avanzada o avanzada (estadio III o IV) son tratadas con quimioterapia adyuvante y braquiterapia, al igual que las pacientes con enfermedad no resecable se inicia manejo con quimioterapia. 27-28

Factores pronóstico

Los factores pronósticos válidos son necesarios para definir subgrupos biológicamente similares para el análisis de la eficacia terapéutica. Los factores uterinos incluyen el tipo histológico, el grado histológico, la profundidad de la invasión miometrial, la invasión linfovascular, la afectación cervical, la ploidía del ADN, los onco-genes, los genes supresores de tumores y los receptores hormonales. Los factores extrauterinos incluyen citología peritoneal positiva, afectación anexial, metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos y pélvicos y metástasis peritoneal.

Grado histológico como factor pronóstico

El grado histológico está fuertemente asociado con el pronóstico, el estadio, las metástasis ganglionares así, como con la invasión miometrial. El grado es uno de los factores pronósticos aplicados en las decisiones clínicas con respecto al tratamiento. Se han notificado tasas de supervivencia a cinco años del 94% en pacientes con tumores de G1, 84% en aquellos con tumores de G2 y 72% en aquellos con tumores G3. Se ha estratificado a los pacientes en tres grupos de pronóstico: (1) pacientes con estadio bajo (IA – IB) y bajo grado (100% de supervivencia a 5 años); (2) tumores de grado alto (III – V) y de bajo grado, o tumores de alto grado confinados al endometrio (IB-IC) con una supervivencia de 5 años de 67 a 76%; y (3) tumores en estadio avanzado y de grado alto con una supervivencia a 5 años del 26% .29 Se sabe que el cáncer endometrioide G3, clasificado como cáncer tipo 2,

tiene características agresivas y un pronóstico mucho peor. n comparación con G1, se ha informado que el cáncer endometrioide G2 en realidad está más asociado con otros factores de alto riesgo, como las invasiones de miocardio y vesiculares, y tenía un peor pronóstico, en comparación con G1

Los pacientes con cáncer endometrioide G2 son más propensos a recurrir en el contexto de los ganglios linfáticos retroperitoneales 30, a pesar de que se ha reportado que pacientes con G1 tienen una afección ganglionar del 4% mientras que G2 del 7% 31

Planteamiento del problema

El Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia a nivel nacional donde anualmente se diagnostican alrededor de 200 casos de cáncer de endometrio al año. Actualmente se desconoce la asociación entre el grado histológico y los factores patológicos y/o pronósticos en pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometriode, en mujeres mexicanas atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos y patológicos que se asocian a un mayor grado histológico en pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometriode?

Justificación

Las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento han permitido una mayor sobrevida de los pacientes con cáncer, como es el caso del cáncer endometrial. Es necesario documentar la mortalidad y sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de esta patología, así como establecer los factores que se encuentran asociados a un mejor o peor pronóstico, entre ellos el grado tumoral. En la literatura mundial el grado tumoral está inversamente relacionado con la supervivencia por lo que es necesario confirmar dicha hipótesis en nuestro medio.

Objetivos

Objetivo General

- Determinar la asociación entre el grado tumoral y el pronóstico en pacientes con cáncer de endometrio en el Instituto Nacional de Cancerología del 2012 a 2017.

Objetivos Específicos

- Analizar la sobrevida global de acuerdo al grado histológico
- Determinar el periodo libre de enfermedad conforme al grado histológico
- Analizar la asociación entre el grado tumoral y las características clínico patológicas

Objetivos Secundarios

- Describir el resto de las características clínico-patológicas de acuerdo al grado histológico

Definición y categorización de las variables

Variables independientes

1. Edad
2. Peso
3. IMC
4. Menarca
5. Menopausia
6. Histología del tumor
7. Grado del tumor
8. Tamaño tumoral
9. Afección miometrial
10. Afección cervical
11. Afección serosa
12. Afección a anexos
13. Afección a ganglios pélvicos
14. Afección a ganglios para-aórticos
15. Etapa clínica

Variables dependientes

1. Sobrevida global a 5 años
2. Periodo libre de enfermedad a 5 años

Nombre	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Años	Cuantitativa discreta
Peso	Kg	Cuantitativa continua
IMC	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Menarca	Años	Cuantitativa discreta
Menopausia	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Histología del tumor	Endometriode Seroso Papilar Células claras Otros	Cualitativa nominal
Grado del tumor	G1	Cualitativa ordinal

	G2 G3	
Tamaño tumoral	Cm	Cuantitativa continua
Afección miometrial	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Afección cervical	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Afección serosa	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Afección a anexos	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Afección a ganglios pélvicos	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Afección a ganglios para-aórticos	Presente/Ausente	Cualitativa dicotómica
Etapla clínica	I, II, III, IV, No etapificable	Cualitativa nominal
Sobrevida global a 5 años	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Periodo libre de enfermedad a 5 años	Sí/No	Cualitativa dicotómica

Metodología:

Diseño de investigación

Cohorte anidada del protocolo de investigación: "Detección de mutaciones en tumores de ovario y endometrio a partir de muestras de Papanicolaou"

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial de tipo endometriode y tratamiento realizado entre el año 2012 y 2017.

Lugar o sitio del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

Tamaño de la muestra

Considerando el objetivo del estudio se utilizó una muestra censal por lo que no fue necesario realizar el cálculo del tamaño de la muestra.

Forma de selección de los sujetos de estudio

No aleatorizado, secuencial simple.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer de endometrio tipo endometriode.
2. Pacientes que recibieron y terminaron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.
3. Pacientes en los que se haya determinado el grado tumoral.
4. Pacientes que cuentan con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión.

1. Presencia de segunda neoplasia maligna activa (no en remisión), al inicio del tratamiento.
2. Histologías no endometrioides

Recolección de datos

Las variables fueron registradas en una base de datos provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología, México.

Análisis estadístico

El protocolo fue autorizado y registrado con el número (016/002/ICI) (CEI/1031/16) por el comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología, México.

Los datos fueron analizados a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Para las variables categóricas se utilizaron valores absolutos y relativos y para las variables continuas, mediana y rango intercuartilar. Se hizo un análisis comparativo utilizando χ^2 y suma de rangos respectivamente. Se realizaron curvas de supervivencia con método de Kaplan-Meier y se compararon con log rank. Se realizó un análisis univariado para establecer los factores asociados a periodo libre de enfermedad y supervivencia global con metodología de Cox. Se consideró una p igual o menor de 0.05 como estadísticamente significativa. El análisis se realizó con el software Stata.

El grado histológico se dividió en dos grupos: El grupo 1 comprendió Grado 1 y 2, mientras que al grupo 2, se asignaron los Grado 3, con el objetivo de establecer la regresión logística y los factores asociados a estos grupos. Las variables categóricas como estadio, histología, grado de estadificación quirúrgica, linfadenectomía para-aórtica y tratamiento adyuvante se expresaron como recuento y proporciones, mientras que las variables continuas como edad y seguimiento se expresaron como media y estándar desviación y / o mediana y rango según corresponda.

Resultados

Se incluyeron un total de 297 pacientes con cáncer epitelial de endometrio tipo endometrioides. Las características clínicas y patológicas se describen en la tabla 1. La mediana de edad de las pacientes en el estudio fue de 61.24 años (rango IC = 52.27 años a 70.45 años), la mediana de peso fue de 67.35 kilogramos, la etapa clínica más frecuente al momento del diagnóstico fue la EC I en 206 (69.3 %) pacientes, seguida de la EC II con 39 (13.1 %) pacientes. Entre las características biológicas del tumor el grado histológico 1 fue el más frecuente en 146 (46.1 %) pacientes, el grado 2 y el grado 3 se presentaron en 108 (36.3 %) y 43 (14.4 %) pacientes respectivamente.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas generales de las pacientes con cáncer epitelial de endometrio tipo endometriode (n= 297).

Edad*	61.24 (52.27-70.45)
Edad menarca*	13 (12-14)
Ritmo regular**	152 (51.18)
Gesta*	2 (0-3)
Menopausia*	195 (65.66)
Peso**	67.35 (60-79.5)
IMC**	27.88 (24.88-32.62)
Tamaño tumoral en cm*	4.5 (2.9-6.3)
Afección miometrial**	
Superficial	39 (13.13)
<50%	102 (34.34)
>50%	82 (27.61)
NA	74 (24.92)
Grado**	
G1	146(46.16)
G2	108 (36.36)
G3	43 (14.48)
Afección cervical**	43 (14.48)
Afección serosa**	21 (7.07)
Afección anexos**	13 (4.38)
Permeación linfovascular**	45 (15.15)
Afección a ganglios pélvicos (n=248)**	24 (9.68)
Afección a ganglios paraaórticos (n=257)**	10 (3.89)
Etapa**	
I	206 (69.36)
II	39 (13.13)
III	30 (10.10)

IV	8 (2.69)
NA	14 (4.71)
Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal, cm: centímetros, NA: no evaluado/no obtenido	
* Mediana (Rango intercuartilar)	
** Valor absoluto (porcentaje)	

En el análisis comparativo por grado histológico mostro diferencia estadísticamente significativa en la edad, reportando una edad menor en el grado histológico 1 58.1 años en comparación con la edad de las pacientes con grado histológico 2 y 3 con 63.8 años y 61.1 años respectivamente ($p = 0.001$) Entre las características biológicas de la enfermedad que presentaron diferencia conforme al grado histológico fueron: afección miometrial ($p < 0.001$), afección serosa ($p = 0.01$), afección a anexos ($p = 0.03$), permeación linfovascular ($p < 0.001$), número de ganglios pélvicos afectados ($p = 0.001$), número de ganglios para aórticos ($p = 0.008$). (Tabla 2).

	Grado I	Grado II	Grado III	p
	146 (46.16)	108 (36.36)	43 (14.48)	
Edad*	58.1 (48.8-67.9)	63.8 (57.7-72.3)	61.17 (50.7-69.3)	< 0.001
Edad menarca*	13 (12-14)	13 (12-14)	13 (12-14)	0.20
Ritmo regular**	78 (53.4)	52 (48.2)	22 (51.2)	0.54
Gesta*	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	0.95
Menopausia*	85 (58.2)	80 (74.1)	30 (69.8)	0.03
Peso**	70 (60-80)	65 (65-75)	67 (58-78)	0.13
IMC**	29.1 (26.1-34.1)	27.3 (24.5-31.2)	25.9 (24.5-31.6)	0.02
TT en cm*	4 (2.5-6)	4.5 (3-5.8)	6 (3.5-8)	0.14

Afección miometrial**				
Superficial	25 (17.1)	13 (12.0)	1 (2.3)	<0.001
<50%	55 (37.7)	37 (34.3)	10 (23.3)	
>50%	20 (13.7)	42 (38.9)	20 (46.5)	
NA	46 (31.5)	16 (14.8)	12 (27.9)	
Afección cervical**	13 (8.9)	20 (18.5)	10 (23.3)	0.05
Afección serosa**	5 (3.4)	8 (7.4)	8 (18.6)	0.01
Afección anexos**	2 (1.4)	6 (5.6)	5 (11.6)	0.03
PLV**	4 (2.7)	25 (23.2)	16 (37.2)	< 0.001
Ganglios PE afectados (n=248)**	3 (2.5)	13 (14.1)	8 (21.6)	0.001
Ganglios PA afectados (n=257)**	2 (1.6)	3 (3.2)	5 (12.5)	0.008
Etapa **				
I	121 (82.9)	67 (62.0)	18 (41.9)	< 0.001
II	13 (8.9)	19 (17.6)	7 (16.3)	
III	4 (2.7)	15 (13.9)	11 (25.6)	
IV	0 (0.0)	4 (3.7)	4 (9.3)	
NA	8 (5.5)	3 (2.8)	3 (6.9)	
Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal, TT: tamaño tumoral, cm: centímetros, PLV: permeación linfovascular, PE: pélvicos, PA: paraaórticos, NA: no evaluado/no obtenido				
* Mediana (Rango intercuartilar)				
** Valor absoluto (porcentaje)				

Se determinó mediante análisis univariado la asociación de factores clínico patológicos y un mayor grado histológico en donde se reportó asociación del IMC (OR 0.85 IC al 95 % de 0.92 – 0.99, p= 0.01) la afección miometrial mayor al 50 % también tuvo asociación a un mayor grado histológico (OR 5.54 IC al 95 % de 2.42 – 12.6, p < 0.001) otros factores que también se asociaron a mayor grado histológico fueron: afección cervical (OR 2.33 IC al 95

% de 1.15 – 4.73, $p = 0.01$), afección a serosa (OR 3.14 IC al 95 % de 1.11 – 8.88, $p = 0.031$), afección anexial (OR 5.21 IC al 95 % de 1.30 – 24.0, $p = 0.034$), la presencia de permeación linfovascular (OR 12.84 IC al 95 % de 4.4 – 37.3, $p < 0.001$), ganglios pélvicos afectados (OR 7.52 IC al 95 % de 2.18 – 29.9, $p = 0.001$), EC II (OR 2.84 IC al 95 % de 1.38 – 5.86, $p = 0.004$), EC III (OR 92.25 IC al 95 % de 3.1 – 27.5, $p < 0.001$).

En el análisis multivariado se confirmó la asociación entre una afección miometrial > al 50% y un mayor grado histológico en pacientes con cáncer de endometrio tipo endometriode (OR 3.27 IC al 95 % de 1.18 – 8.98, $p = 0.02$) al igual que la permeación linfovascular (OR 10.24 IC al 95 % de 2.7 – 38.3, $p = 0.001$) (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis de factores asociados a mayor grado histológico en pacientes con cáncer endometrial tipo endometriode.				
	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	1.03 (1.01-1.05)	0.003	1.02 (0.98-1.05)	0.19
Gesta	0.97 (0.86-1.11)	0.74		
Menopausia	2.15 (1.34-3.46)	0.001	1.76 (0.83-3.73)	0.14
Peso	0.98 (0.97-1.00)	0.85		
IMC	0.85 (0.92-0.99)	0.01	0.97 (0.93-1.03)	0.34
TT	0.99 (0.87-1.13)	0.95		
Afección miometrial				
Superficial	1		1	
<50%	1.53 (0.71-3.26)	0.28	1.33 (0.54-3.25)	0.53
>50%	5.54 (2.42-12.6)	< 0.001	3.27 (1.18-8.98)	0.02

NA	1.09 (0.49-2.43)	0.20		
Afección cervical				
No	1		1	
Si	2.33 (1.15-4.73)	0.01	1.17 (0.36-3.71)	0.79
NA	0.68 (0.38-1.24)	0.21		
Afección serosa				
No	1		1	
Si	3.14 (1.11-8.88)	0.031	0.79 (0.12-5.03)	0.81
NA	0.75 (0.43-1.34)	0.34		
Afección anexos				
No	1		1	
Si	5.21 (1.3-24.06)	0.034	1.98 (0.25-15.4)	0.65
NA	0.68 (0.38-1.28)	0.19		
PLV				
No	1		1	
Si	12.84 (4.4-37.3)	< 0.001	10.24 (2.7-38.3)	0.001
NA	0.89 (0.50-1.58)	0.69		
Ganglio PE afectados	7.52 (2.18-29.9)	0.001	2.97 (0.45-19.6)	0.65
Ganglio PA afectados	3.84 (0.79-10.5)	0.09	0.91 (0.09-9.37)	0.94

Etapa					
I	1			1	
II	2.84 (1.38-5.86)	0.004		1.37 (0.35-5.27)	0.65
III	92.25 (3.1-27.5)	< 0.001		1.57 (0.17-14.4)	0.68
IV	NA			NA	
NA	1.06 (0.36-3.9)	0.91		0.53 (0.03-8.23)	0.64

Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, TT: tamaño tumoral, cm: centímetros, PLV: permeación linfovascular, PE: pélvicos, PA: paraaórticos, NA: no evaluado/no obtenido

En el análisis de supervivencia se encontraron diferencias estadísticamente significativas a un periodo de 5 años en el grado histológico, para la SG se reportó 89.1 % con IC al 95 % de 84.1 a 92.6, para el grado histológico I se reportó una supervivencia global de 93.9 % con IC al 95 % de 86.9 a 97.2, supervivencia global de 86.4 % con IC al 95 % de 77 a 92.1 para el grado histológico II y para el grado histológico una supervivencia de 80.1 con IC al 95% de 60.7 a 90.6 (p = 0.010). En el análisis de PLE arrojó una supervivencia libre de enfermedad global de 78.6 % con IC al 95% de 72.7 a 83.4, para el grado histológico I el PLE fue de 88.2% con IC al 95% de 80.5 a 93.0, 77.4% con IC al 95% de 66.6 a 85.0 para el grado histológico II y para el grado histológico II fue de 51.5 % con IC de 34.1 a 65.9 (p < 0.001). (Tabla 4, Fig.1)

	Global (IC 95%)	Grado I (IC 95%)	Grado II (IC 95%)	Grado III (IC 95%)	p
SG a 5 años	89.1 (84.1–92.6)	93.9 (86.9-97.2)	86.4 (77.0-92.1)	80.1 (60.7-90.6)	0.01
PLE a 5 años	78.6	88.2	77.4	51.2	< 0.001

	(72.7-83.4)	(80.5-93.0)	(66.6-85.0)	(34.1-65.9)	
SG: supervivencia global, PLE: periodo libre de enfermedad, IC: intervalo de confianza.					

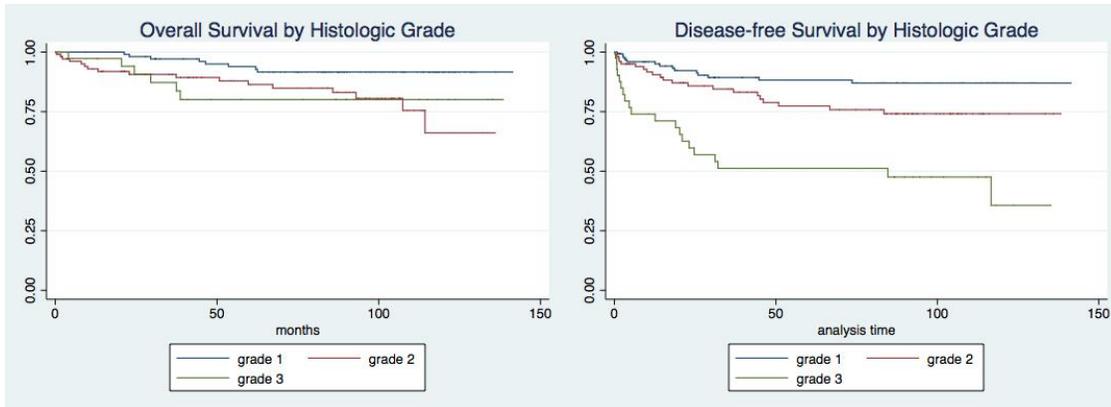


Figura 1

En el análisis univariado de las características clínico patológicas en cáncer de endometrio asociadas a la supervivencia global mostró que el grado histológico II; HR de 3.04 con IC al 95% de 1.31 a 7.06 ($p = 0.01$), el grado histológico III; HR de 2.90 con IC al 95% de 1.01 a 8.37 ($p = 0.04$), los ganglios pélvicos afectados; HR de 4.13 con IC al 95% de 1.72 a 9.86 ($p = 0.001$), la EC III; HR de 3.97 con IC al 95% de 1.69 a 9.32 ($p = 0.002$) y la EC IV; HR de 12.44 con IC al 95% de 3.37 a 45.89 ($p < 0.001$) se asociaron a menor supervivencia global (Tabla 5). En el análisis multivariado por modelo de regresión de Cox solo reporto asociación entre el grado histológico II; HR de 10.06 con IC al 95% de 2.52 a 40.12 ($p = 0.001$), el grado histológico III; HR de 4.61 con IC al 95% de 1.05 a 20.22 ($p = 0.042$) y la EC III; HR de 8.49 con IC al 95% de 2.45 a 29.48 ($p = 0.001$) con la supervivencia global.

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado asociado a la supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio tipo endometriode.				
	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Edad	1.01 (0.98-1.04)	0.47	NA	
Gesta	0.83 (0.62-1.09)	0.19	NA	

Menopausia	1.68 (0.75-3.77)	0.20	NA	
Peso	0.98 (0.95-1.01)	0.23	NA	
IMC	0.98 (0.92-1.04)	0.44	NA	
Grado				
I	1		1	
II	3.04 (1.31-7.06)	0.01	10.06 (2.52-40.12)	0.001
III	2.90 (1.01-8.37)	0.04	4.61 (1.05-20.22)	0.042
TT	1.01 (0.84-1.19)	0.99	NA	
Afección miometrial				
Superficial	1		1	
<50%	3.48 (0.44-27.2)	0.23	2.32 (0.28-19.24)	0.43
>50%	4.6 (0.59-36.29)	0.14	1.74 (0.19-15.92)	0.49
NA	12.31 (1.56-96.81)	0.017	27.69 (2.59-295.2)	0.01
Afección cervical				
No	1		1	
Si	0.87 (0.30-2.56)	0.81	0.71 (0.19-2.53)	0.59
NA	3.17 (1.25-8.08)	0.015	NA	
Afección serosa				
No	1		1	
Si	0.99 (0.23-4.23)	0.99	0.92 (0.14-6.09)	0.94
NA	2.38 (0.95-5.95)	0.06	NA	
Afección anexos				
No	1		1	

	Si	2.30 (0.53-9.85)	0.26	1.57 (0.26-9.65)	0.62
	NA	2.64 (1.06-6.58)	0.04	NA	
PLV					
	No	1		1	
	Si	1.48 (0.54-3.99)	0.44	0.88 (0.27-2.90)	0.84
	NA	3.67 (1.56-8.64)	0.003	6.41 (0.54-75.95)	0.14
Ganglios PE afectados		4.13 (1.72-9.86)	0.001	0.81 (0.25-2.66)	0.73
Ganglios PA. afectados		0.97 (0.41-2.29)	0.95	0.45 (0.13-1.55)	0.21
Etapa					
	I	1		1	
	II	0.66 (0.15-2.87)	0.58	0.77 (0.15-4.03)	0.76
	III	3.97 (1.69-9.32)	0.002	8.49 (2.45-29.48)	0.001
	IV	12.44 (3.37-45.89)	< 0.001	2.36 (0.23-23.88)	0.47
	NA	3.62 (0.83-15.85)	0.088	10.85 (1.14-103.2)	0.038

Abreviaturas: HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, TT: tamaño tumoral, cm: centímetros, PLV: permeación linfovascular, PE: pélvicos, PA: paraaórticos, NA: no evaluado/no obtenido

En el análisis univariado de las características clínico patológicas en cáncer de endometrio asociadas al periodo libre de enfermedad mostró que el grado histológico II; HR de 2.06 con IC al 95% de 1.05 a 4.06 ($p = 0.04$), el grado histológico III; HR de 5.91 con IC al 95% de 2.98 a 8.37 ($p = 0.04$), los ganglios pélvicos afectados; HR de 4.13 con IC al 95% de 1.72 a 11.71 ($p < 0.001$), el tamaño tumoral; HR de 1.12 con IC al 95% de 1.01 a 1.24 ($p = 0.023$), la presencia de afección serosa; HR de 2.77 con IC al 95% de 1.23 a 6.23 ($p = 0.01$), PLV; HR de 2.44 con IC al 95% de 1.26 a 4.74 ($p < 0.001$), afección de ganglios pélvicos; HR de 3.42 con IC al 95% de 1.68 a 6.95 ($p = 0.001$), afección de ganglios para aórticos; HR de 3.16 con IC al 95% de 1.25 a 7.99 ($p = 0.015$), la EC III; HR de 3.77 con IC al 95%

de 1.90 a 7.47 ($p < 0.001$) y la EC IV; HR de 18.78 con IC al 95% de 7.41 a 47.60 ($p < 0.001$) se asociaron a menor periodo libre de enfermedad (Tabla 6). En el análisis multivariado por modelo de regresión de Cox solo reportó asociación entre el tamaño tumoral; HR de 1.21 con IC al 95% de 1.02 a 1.44 ($p = 0.03$) y la EC IV; HR de 18.78 con IC al 95% de 7.41 a 47.60 ($p = 0.008$) con el periodo libre de enfermedad.

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado asociado al periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de endometrio tipo endometriode.

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	1.01 (0.98-1.03)	0.59	NA	
Gesta	0.84 (0.79-1.11)	0.48	NA	
Menopausia	1.58 (0.88-2.85)	0.12	NA	
Peso	0.99 (0.97-1.01)	0.30	NA	
IMC	0.97 (0.92-1.01)	0.16	NA	
Grado				
I	1			
II	2.06 (1.05-4.06)	0.04	3.67 (0.72-18.75)	0.12
III	5.91 (2.98-11.71)	< 0.001	4.01 (0.67-23.97)	0.13
TT	1.12 (1.01-1.24)	0.023	1.21 (1.02-1.44)	0.03
Afección miometrial				
Superficial	1		1	
<50%	1.49 (0.50-4.48)	0.47	0.66 (0.07-6.19)	0.72
>50%	2.63 (0.89-7.68)	0.08	1.10 (0.11-10.79)	0.93

NA	4.32 (1.42-13.13)	0.01	NA	
Afección cervical				
No	1		1	
Si	1.62 (0.82-3.21)	0.17	0.46 (0.12-1.74)	0.25
NA	3.34 (1.68-6.64)	0.001	NA	
Afección serosa				
No	1		1	
Si	2.77 (1.23-6.23)	0.01	3.55 (0.59-21.11)	0.16
NA	2.96 (1.54-5.70)	0.001	NA	
Afección anexos				
No	1		1	
Si	2.63 (0.94-7.38)	0.067	0.64 (0.11-3.81)	0.62
NA	2.98 (1.56-5.69)	0.001	NA	
PLV				
No	1		1	
Si	2.44 (1.26-4.74)	< 0.001	1.86 (0.59-5.88)	0.28
NA	3.82 (2.01-7.31)	< 0.001	52.56 (0.9-3050.6)	0.06
Ganglios PE afectados	3.42 (1.68-6.95)	0.001	0.93 (0.13-6.60)	0.95
Ganglios PA afectados	3.16 (1.25-7.99)	0.015	3.10 (0.35-27.8)	0.31
Etapa				
I	1		1	
II	1.37 (0.59-3.16)	0.45	1.21 (0.23-6.26)	0.82

III	3.77 (1.90-7.47)	< 0.001	1.15 (0.11-12.37)	0.91
IV	18.78 (7.41-47.60)	< 0.001	94.7 (3.22-2781.1)	0.008
NA	2.73 (0.82-9.08)	0.101	2.94 (0.34-28.82)	0.32

Abreviaturas: HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, TT: tamaño tumoral, cm: centímetros, PLV: permeación linfovascular, PE: pélvicos, PA: paraaórticos, NA: no evaluado/no obtenido

Discusión

Posterior al tratamiento quirúrgico, se utilizan las características clínico patológicas para determinar el riesgo de recurrencia y poder elegir el manejo adyuvante correspondiente. En el cáncer de endometrio han sido identificados varios factores que tienen implicación pronóstica como; la histología, grado histológico, estadio de la enfermedad, infiltración miometrial, citología peritoneal, metástasis ganglionares y anexiales. En la mayoría de los estudios realizados se ha observado que el grado histológico está asociado fuertemente con el pronóstico, el estadio, metástasis ganglionares y la invasión miometrial, lo que sugiere que la agresividad del tumor puede presentar variaciones considerables, por lo que el grado histológico es uno de los factores pronósticos utilizados en las decisiones clínicas con respecto al tratamiento. [32](#)

La sobrevida global a 5 años fue mayor para aquellas pacientes con G1 (94.10%) mientras que a mayor grado histológico menor supervivencia global (78%). El grado tumoral está inversamente relacionado con la supervivencia tanto en nuestro estudio como en la literatura reportada por Genest et al., en donde observaron que la tasa de supervivencia global a los 5 años con enfermedad en G1 era del 96% en comparación con un 94% reportada en nuestro estudio. Esta cifra se redujo hasta el 79 y 70% en tumores G2 y G3 respectivamente, así mismo De Pecorelli et al., demostraron que en una etapa clínica temprana varía la supervivencia de acuerdo al grado tumoral, siendo de 91% en G1, 90% para G2 y disminuyendo hasta un 81% para los tumores G3. [33-34](#)

El periodo libre de enfermedad a 5 años fue mayor en tumores con G1 (87-80%) disminuyendo hasta 49.7% en pacientes con tumores G3, este resultado concuerda con lo reportado por Morrow et al., en donde la evolución de las pacientes evidencia que la tasa de supervivencia libre de recurrencia disminuye de manera importante a medida que aumenta el grado tumoral con un PLE a los 48 meses del 95%, 85% y 68% con grado 1, 2 y 3 respectivamente, lo mismo que Fujimoto et al., demostraron que los pacientes con

enfermedad en estadio I - III, G3, experimentaron tasas de recurrencia locorregional más altas que los pacientes con enfermedad de grado bajo, en estadio similar. 35-36

En este estudio encontramos que el grado histológico se asoció con afección miometrial superficial en los tumores G1 (17.1%), mientras que en los que se reportaron como G3 se observó mayor afectación de la serosa (18.6%). La invasión miometrial es un predictor independiente de desenlace, lo cual se asocia con bajas tasas de supervivencia, que van desde 94% en invasión superficial, descendiendo hasta 59% cuando la invasión afecta la serosa. 37-38

En cuanto a la presencia de permeación linfovascular, desde 2003 Mariani et al., en diversos estudios determinaron que es independiente del grado tumoral, sin embargo, dentro de nuestros hallazgos, la presencia de PLV fue directamente proporcional al grado tumoral con un 2.5% en G1, 23.2% para tumores G2 y 37.2% en tumores G3. 38-39

El estudio GOG 33 fue un estudio quirúrgico y anatómico-patológico que incluyó a 621 pacientes con cáncer de endometrio, el cual demostró una relación importante entre las características anatomopatológicas y el riesgo de afección ganglionar, en donde uno de los factores relacionados a la enfermedad ganglionar fue el grado tumoral reportando para tumores G1, G2 y G3 metástasis ganglionares pélvicas en el 3%, 9% y 18%, respectivamente, como lo pudimos demostrar en nuestro estudio en donde la afección a ganglios pélvicos fue mayor con tumores G3 (21.6%) al igual que para afección ganglionar paraaórtica (12.5%), 38

A medida que el tumor pierde su diferenciación, la probabilidad de supervivencia disminuye. La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad en etapa temprana, con G1, experimentan altas tasas de supervivencia a 5 años. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presentará el grado 3 de la enfermedad, con subtipo endometriode más agresivo y biológicamente distinto, que tiene un mayor riesgo de recaída locorregional y a distancia, lo cual se traduce en menor supervivencia. 39

Nuestro estudio tiene limitaciones metodológicas al tener sesgos de información por su naturaleza retrospectiva, sin embargo, es una plataforma para planteamiento de hipótesis y futuros estudios prospectivos, este es el primer estudio que se lleva a cabo en población mexicana, en donde se correlaciona el grado tumoral con el resto de factores pronóstico en cáncer de endometrio de tipo endometriode.

Conclusiones

El grado de diferenciación histológica del cáncer de endometrio es un indicador sensible del pronóstico, a mayor grado tumoral menor sobrevida global y menor periodo libre de enfermedad y mayor prevalencia de afección miometrial y permeación linfovascular. Este estudio es importante para determinar los factores pronóstico en nuestra población y a la vez asegurar un manejo óptimo en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10
4. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150.
5. Conlon N, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1583.
6. Han G, Lim D, Leitao MM Jr, et al. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology* 2014; 64:389.
7. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33:127.
8. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
10. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
11. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15:e268.
12. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924.
13. Djordjevic B, Broaddus RR. Role of the clinical pathology laboratory in the evaluation of endometrial carcinomas for Lynch syndrome. *Semin Diagn Pathol* 2014; 31:195.
14. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
15. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:329.e1.
16. 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.
17. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: treatment comparisons. *Cancer* 1983; 52:1026.
18. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:777.
19. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; 84:194.
20. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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.

21. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003916.
22. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3951.
23. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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.
24. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355:1404.
25. Nout RA, Smit VT, Putter H, 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.
26. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, 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.
27. Goodman CR, Hatoum S, Seagle BL, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 153:41.
28. Patsavas K, Woessner J, Gielda B, et al. Optimal surgical debulking in uterine papillary serous carcinoma affects survival. *Gynecol Oncol* 2011; 121:581.
29. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1201–1208.
30. Histologic grade and peritoneal cytology as prognostic factors in type 1 endometrial cancer
31. Vargas 2014
32. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 34, No. 5: 776–783, October 2008*
33. Genest P et al. Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Oncol.* 1987;**10**(1):71
34. [Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103.](#)
35. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE (1991) 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* **40**: 55–6
36. 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**(2):342–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.10.019.
37. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study). *Cancer* 1987; **60**: 2035–2041.
38. Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; **68**: 2293–2302.
39. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: Predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003; **89**: 236–242
40. Singh N et al, *Int J Gynecol Pathol* Vol. 38, No. 1 Supplement 1, January 2019

Aspectos administrativos

La información fue recabada de expedientes electrónica de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión del archivo del Instituto Nacional de Cancerología.

Cronograma de Actividades

No.	Actividad	Marzo- Abril 2019	Mayo- Junio 2019	Julio 2019
01	Aprobación de protocolo	■		
02	Recopilación de Expedientes		■	
03	Inicio de Base de Datos con las variables a evaluar		■	
04	Término de Base de datos		■	
05	Tabulación de datos		■	
06	Análisis y de datos		■	
07	Redacción de resultados		■	
08	Presentación de datos y gráficas.		■	
09	Elaboración de conclusiones y recomendaciones		■	
10	Redacción y revisión del informe final		■	
11	Control de calidad del informe de investigación por la universidad.		■	
12	Presentación de los resultados a los docentes.		■	