

## RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS

ENEIMAR D'ANNA GALINDO, SARA OTT I, ANDRÉS VERA G, NELSON URDANETA L, LAURA RUAN S, LAURA AGUIRRE P, JESÚS E DÁVILA P, RAÚL VERA G, CARLOS SUCRE M

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. FÍSICA MÉDICA C.A., SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUVE CMDLT, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar la experiencia de 10 años con radioterapia externa y braquiterapia con o sin quimioterapia, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante a la cirugía en el carcinoma del endometrio. **MÉTODO:** Revisión de 109 pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia y braquiterapia, con o sin quimioterapia en el período 2006-2016. La mayoría tratadas con radioterapia posoperatoria 50(45,9 %), 28(25,7 %) con radioterapia adyuvante + quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) 19(17,4 %) pacientes con radioterapia +braquiterapia adyuvante, 9(8,3 %) pacientes radioterapia adyuvante con o sin braquiterapia y quimioterapia concurrente (cisplatino), y 3(2,8 %) con radioterapia+braquiterapia+quimioterapia no concurrente (carboplatino-paclitaxel. La técnica más utilizada radioterapia conformada 3D (RTC 3D) 45 Gy – 46 Gy a pelvis y reducción a cúpula vaginal hasta 54 Gy. **RESULTADOS:** Supervivencia global en estadios I y II a 5 años 97,1 %, y libre de enfermedad 88,7 % en estadios III supervivencia global y libre de enfermedad 68,9 % y 57,3.% respectivamente a los 5 años. El control local fue 100 % en el grupo de bajo riesgo, 95 % riesgo intermedio y 87 % alto riesgo. La toxicidad más frecuente fue gastrointestinal, aguda grado II en 56,8 % y crónica grado II en 1 paciente (0,9 %) y grado III en 2(1,8 %). **CONCLUSIONES:** La radioterapia adyuvante a la cirugía, es una modalidad terapéutica de utilidad en el cáncer de endometrio en estadios iniciales con factores de mal pronóstico y en estadios avanzados en conjunto con la quimioterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Endometrio, adenocarcinoma, adyuvante, radioterapia, braquiterapia, quimioterapia.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Report our 10 years' experience with external beam radiation therapy and brachytherapy with and without chemotherapy as adjuvant or neoadjuvant to surgery in treatment of endometrial carcinoma. **METHOD:** Review 109 patients with endometrial carcinoma treated with radiotherapy, brachytherapy, with or without chemotherapy, during the period 2006-2016. Majority of patients, 50(45.9 %) were treated with postoperative radiotherapy, 28(25.7 %) with adjuvant radiotherapy+ neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, 19(17.4 %) received adjuvant radiotherapy + brachytherapy, 9 adjuvant external beam radiotherapy with or without brachytherapy+ concurrent chemotherapy (cisplatin) and 3 radiotherapy+ brachytherapy and non-concurrent chemotherapy (carboplatin-paclitaxel). The most common technique was conformal 3D radiation therapy (3DCRT), 45 - 46 Gy to pelvis, with boost to vaginal cuff a total of 54 Gy. **RESULTS:** Overall 5 years survival in stages I and II was 97.1 %, disease free survival 88.7 %, while in stage III overall survival and free survival 5 years was 68.9 % and 57.3 % respectively. Local control was 100 % in patients with low risk, 95 % in intermediate risk and 87 % in high risk group. Most frequent toxicity observed occurred in the gastrointestinal tract, acute grade II toxicity was 56.8 % chronic grade II GI toxicity in 1 patient (0.9 %) grade III in 2 (1.8 %). **CONCLUSIONS:** Adjuvant radiation therapy is a useful modality after surgery in management of early stage endometrial carcinoma with adverse risk factors and in more advanced stages in combination with chemotherapy.

**KEY WORDS:** Endometrium, carcinoma, adjuvant, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy.

Recibido: 12/01/2021 Revisado: 22/02/2021

Aceptado para publicación: 26/04/2021

Correspondencia: Dra. Eneimar D'Anna. Servicio de Radioterapia La Trinidad, Centro Médico Docente La Trinidad, Av. Intercomunal La Trinidad- El Hatillo,

Unidad Santa Inés, Sótano 2, Caracas. Tel: 0414-

3360666 E-mail: enedanna@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

## INTRODUCCIÓN

**E**n EE.UU para el año 2018 el cáncer de endometrio fue la neoplasia ginecológica más común con una incidencia de 63 230 casos y 11 350 defunciones por esta causa <sup>(1)</sup>. En Venezuela el último registro para el año 2012 reportó 1 630 defunciones (14,39 %) y una incidencia de 951 nuevos casos (4,31 %) <sup>(2)</sup>.

En la actualidad el carcinoma de endometrio (CE) se divide en tipo I y II. Los carcinomas endometrioides o tipo I (grado I o II) representan el 80 %, suelen tener un pronóstico favorable, el principal factor de riesgo es la exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos aumentando el riesgo de hiperplasia endometrial al año en un 20 %-50 % en general y en mujeres posmenopáusicas o mayores 55 años posterior a los 2 años de tratamiento con terapia estrogénica sin una adecuada contraposición de progestágenos <sup>(2-4)</sup>. Otros factores de riesgo incluyen obesidad, diabetes, hipertensión, nuliparidad, menopausia tardía, uso de tamoxifeno por más de 5 años en mujeres con cáncer de mama <sup>(5-7)</sup>. Los tumores de endometrio tipo II (10 %- 20 %) incluyen: tumores endometrioides grado III, carcinoma seroso papilar, células claras, mucinosos, células escamosas, de transición, mesonefricas e indiferenciadas, suelen ser de alto grado, mal pronóstico, no están asociados a estrógenos y rara vez se identifica una lesión precursora <sup>(8)</sup>.

La histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral es el tratamiento inicial en estadios precoces y nos permite la estadificación quirúrgica según el sistema de clasificación AJCC 2017/ FIGO 2018 <sup>(9-11)</sup>. Se identifican entre los factores pronósticos: tipo y grado histológico, profundidad de invasión del miometrio, extensión al estroma cervical o glándulas endocervicales, invasión a espacios

vasculares y factores extrauterinos que incluyen metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, ganglios incluyendo retroperitoneales, anexos y diseminación intraperitoneal. La radioterapia juega un papel fundamental como tratamiento posoperatorio, por tal motivo la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) emitió una guía basada en la evidencia con el fin de optimizar el tratamiento adyuvante <sup>(15-17)</sup>.

El siguiente trabajo tiene como finalidad reportar nuestra experiencia de 10 años, con radioterapia externa (RTE) y braquiterapia (BQT) con o sin quimioterapia (QT) como tratamiento adyuvante o neoadyuvante a la cirugía en el CE.

## MÉTODO

Se realizó una revisión de 116 historias de pacientes con diagnóstico de CE que recibieron tratamiento radiante durante el período 2006 hasta 2016 (10 años) en el Servicio de Radioterapia Oncológica Dr. Enrique M. Gutiérrez (GURVE) en el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT). A través de una base de datos en formato *Microsoft Excel*® 2013, se tabularon las variables inherentes a las pacientes y factores pronósticos relacionados con los hallazgos anatomopatológicos; adicionalmente, datos sobre la técnica del tratamiento radiante, sea conformada 3D o intensidad modulada (IMRT), dosis, BQT y tipo de fármaco utilizado en el tratamiento sistémico.

Posteriormente se realizó estadística descriptiva para caracterizar la población, mediante el uso de métodos estadísticos tales como media, mediana, desviación estándar y análisis porcentual, y se hizo un análisis de supervivencia empleando el método estadístico de Kaplan Meier. Se utilizó *Microsoft Excel*® 2013.

De los datos obtenidos se identificaron 109 pacientes que recibieron RTE posoperatoria o

como tratamiento primario. Se determinaron las cifras de supervivencia global (SG), control local (CL) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en función del estadio de la enfermedad, además de identificar la toxicidad aguda y crónica del tratamiento. Fueron excluidas 7 pacientes con sarcomas uterinos, pacientes que recibieron tratamiento radiante en otra institución y aquellas que no culminaron el tratamiento. Adicionalmente, para el cálculo de supervivencia se excluyeron a las pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV).

Para determinar el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de radioterapia y de Oncología Médica (ARSUVE) y en aquellas pacientes incluidas en el estudio que no habían acudido a la consulta de radioterapia, se les realizó contacto directo con los médicos tratantes, vía telefónica y/o personalmente.

## RESULTADOS

Se revisaron 116 historias con diagnóstico de CE en nuestro centro, de las cuales 109 (94 %) correspondían a pacientes con CE y 7 se excluyeron debido a que en la revisión de la anatomía patológica se evidenció otra patología (5 cuello uterino, 1 recto) y 1 paciente no se trató en el servicio (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Población total incluida y excluida en el estudio

Población	N	%
Estudio	109	94,0
Excluidos	7	6,0
Total	116	100,0

En relación al grupo etario la mediana fue de 62 años, con un rango entre 61 - 80 años en 62 pacientes (56,9 %) seguido del grupo entre 41 y 60 años con 44 pacientes (40,4 %) (Cuadro 2 y 3).

**Cuadro 2.** Promedio de edades de la población en estudio

	años
Máximo	81
Mínimo	38
Mediana	62
Promedio	61,7

**Cuadro 3.** Grupos etarios de la población

Grupos etarios	N	%
< 40	1	0,9
[41-60)	44	40,4
[61-80)	62	56,9
> 80	2	1,8
Total	109	100,0

Entre los factores de riesgos adversos se encontró que 95 de nuestras pacientes (87,7 %) eran menopáusicas, lo cual fue estadísticamente significativo ( $P < 0,05$ ) presentando la menopausia en 83 de ellas (76,1 %) a los 45 años. La edad mayor a 60 años en 62 pacientes (56,9 %), uso de anticonceptivos orales (ACO) 16 pacientes (14,7 %), diabetes mellitus tipo II 20 (18,3 %), hipertensión arterial 50 (45,9 %), nuliparidad 14 (12,8 %), uso de tamoxifeno 2 (1,8 %) y el peso siendo la mayoría 54 (49,5 %) comprendidas entre 61 -80 kg y 29 (26,6 %)  $\geq$  80 kg; no tuvieron significancia estadística ( $P > 0,05$ ) (Cuadro 4).

El subtipo histológico más frecuente fue de tipo I en 86 pacientes (78,9 %), mientras que el subtipo II se observó en 23 pacientes (21,1 %), siendo el más común de ellos, los de

tipo mixtos en 12 pacientes (11 %), seguido de los carcinoma seroso papilar 8 pacientes (7,3 %) y el carcinoma de células claras en 3 pacientes (2,8 %) (Cuadro 5).

**Cuadro 4.** Descripción de los factores de riesgo

	FACTORES DE RIESGO	N	%	Significancia estadística
EDAD	>60 años	62	56,9	P> 0,05
ACO	Si	16	14,7	P> 0,05
	No	81	74,3	
	Ne	12	11,0	
DM – I	Si	20	18,3	P>0,05
	No	83	76,1	
	Ne	6	5,5	
HTA	Si	50	45,9	P>0,05
	No	55	50,5	
	Ne	4	3,7	
Menopausia	Si	95	87,2	P<0,05
Edad de presentación (años)	≥45	83	76,1	P>0,05
	<45	5	4,6	P>0,05
	Ne	1	0,9	
	No	14	12,8	
Nuliparidad	Si	14	12,8	P>0,05
	No	93	85,3	
	Ne	2	1,8	
Peso (kg)	≤ 60	26	23,9	P>0,05
	[61 -80)	54	49,5	P>0,05
	≥ 80	29	26,6	P>0,05
Uso de Tamoxifeno	Si	2	1,8	P>0,05
	No	107	98,2	

**Cuadro 5.** Clasificación histológica

Histología	Subtipo histológico	N (%)	Total	%
ADC Endometriode (tipo I)	Con dif. escamosa (adenoacantoma)	1 (0,9)	82	75,2
	Con dif. escamosa (simple)	2 (1,8)		
	Con dif. escamosa (adenoescamoso)	4 (3,7)		
	Túbulo-papilar	4 (3,7)		
	Papilar o villoglandular	12 (11,0)		
	Clásico	59 (54,1)		
Mucinoso (tipo I)	-	-	4	3,7
Mixtos (tipo II)	Adenoideo quístico	1 (0,9)	12	11,0
	Células claras + villoglandular	1 (0,9)		
	Células claras + dif trofoblástica focal	1 (0,9)		
	Endometriode + villoglandular	1 (0,9)		
	Endometriode + seroso-papilar	1 (0,9)		
	Endometriode + células claras	2 (1,8)		
	Tu mixto Mülleriano	5 (4,6)		
Seroso papilar uterino (tipo II)	-	-	8	7,3
Células claras (tipo II)	-	-	3	2,8
		Total	109	100,0

Según la clasificación por estadios (AJCC 2017 y FIGO 2018), la mayoría fueron estadios precoces I y II en 75 pacientes (68,8 %), el IA en 13 casos (11,9 %), IB 46 (42,2 %) y el II 16 (14,7 %). Los estadios avanzados III y IV estuvieron presente en 34 pacientes (31,2 %), siendo el estadio III (A-B-C) 27 casos (24,8 %) y 7 (6,4 %) IV (A-B) (Cuadro 6).

Según la clasificación en grupos de riesgo de recidiva para estadios tempranos de acuerdo a ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), se evidenció en su mayoría pacientes con riesgo intermedio en 38 casos (50,7 %), 30 (40,0 %) con riesgo alto y 7 (9,3 %) de bajo riesgo. Las pacientes de bajo riesgo que recibieron RTE fue debido a que la cirugía no se realizó con protocolo oncológico, 4 eran mayores a 60 años y 3 presentaron invasión linfovascular (ILV) en la pieza quirúrgica (Cuadro 7).

Del total de las pacientes en estudio (109), 95 pacientes (87,2 %) fueron sometidas a cirugía con protocolo oncológico, 11 (10,1 %) recibió protocolo no oncológico y en 3 pacientes (2,8 %) estadio IIIB no se practicó cirugía. Según los reportes de la anatomía patológica se identificó que solo 9 pacientes (8,7 %) presentaban ganglios pélvicos positivos, 16 (14,7 %) ILV y vasculolinfática (IVL) y líquido peritoneal (LP) positivo en solo 6 (5,5 %) (Cuadro 8).

La técnica de radioterapia (RT) utilizada con mayor frecuencia fue la RT Conformada 3D (RTC 3D) en 98 pacientes estudiadas (89,9 %), dirigida a la pelvis con un fraccionamiento diario de 1,8 - 2 Gy para un total de 54 Gy, con reducción a la cúpula vaginal a los 45 Gy - 46 Gy, energía de 18 MV, solo 9 casos (8,3 %) tratadas con técnica IMRT y 2 pacientes (1,8 %) RT con planificación 2D en los primeros años (Cuadro 9).

**Cuadro 6.** Clasificación por estadio del carcinoma de endometrio según AJCC 2017 y FIGO 2018

Estadio	TNM	N	N	%
IA	T1AN0M0	13	13	11,9
IB	T1BN0M0	46	46	42,2
II	T2N0M0	16	16	14,7
		Subtotal	75	68,8
IIIA	T3AN0M0	12	12	11,0
IIIB	T3BN0M0	3	8	7,3
	T3BN1M0	1		
	T3BNXM0	1		
	T3N0M0	3		
IIIC1	T1AN1M0	1	4	3,7
	T3C1N1M0	3		
IIIC2	T3C2N2M0	3	3	2,8
IVA	T4AN0M0	1	2	1,8
	T4AN0MX	1		
IVB	T4BN1M1	1		
	T4BN2M1	1	5	4,6
	T4BNXM1	1		
	TXNXM1	1		
		Subtotal	34,0	31,2
		Total	109,0	100,0

**Cuadro 7.** Clasificación por grupo de riesgo.

Riesgo	TNM	Estadio	% Invasión	Dif. celular	N	Total	%	
Bajo	T1AN0M0	IA*	<50	G1	1	7	9,3	
				G2	6			
Intermedio	T1BN0M0	IB	50	G2	3	38	50,7	
				>50	G1			12
					G2			16
				T2N0M0	II			G1
		G2	3					
Alto	T1AN0M0	IA**	<50	G1	1	30	40,0	
				G2	4			
				G3	1			
	T1BN0M0	IB	>50	G3	12			
				>50 ***	G1	1		
					G2	2		
T2N0M0	II	G3	7					
		G1	1					
		***	G2	1				
				Total	75	100,0		

\* Incluye a 7 pacientes sometidas a cirugías no oncológicas, 4 son pacientes mayores de 60 años y 3 con invasión vasculolinfática (IVL) positivo. \*\* 6 pacientes estadio IA (T1AN0M0) GI, II, III con histología tipo II. \*\*\* 3 pacientes estadio IB (T1BN0M0) GI, II y 2 estadio II (T2N0M0) GI, II con histología del tipo II.

**Cuadro 8.** Tratamiento y hallazgos quirúrgicos.

Tratamiento quirúrgico	N (%)
No cirugía	3 (2,8)
Protocolo	
Oncológico	95 (87,2)
No oncológico	11 (10,1)
Hallazgos	
Ganglios pélvicos (+)	9 (8,7)
Invasión vasculolinfática (+)	16 (14,7)
Líquido peritoneal (+)	6 (5,5)

**Cuadro 9.** Técnica de radioterapia más frecuente utilizada.

Radioterapia (Técnica)	N (%)
RTC 3D	98(89,9)
IMRT	9(8,3)
CONF 2D	2(1,8)
Fraccionamiento (cGy)	
180	83(76,2)
200	25(22,9)
Energía (MV)	
6	6(5,5)
18	98(89,9)
18-6	4(4,6)

A continuación se muestran imágenes tomográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tratadas en decúbito supino, apreciándose en la imagen de la izquierda la distribución porcentual de la dosis en un tratamiento con RTE conformada y planificación 3D (RTEC3D) y en la imagen de la derecha un tratamiento con RT técnica de IMRT, donde las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, de acuerdo a la escala de colores observadas en la barra superior izquierda, en los diferentes planos axial, coronal y sagital (Figuras 1 y 2).

La mayoría de las pacientes 50 (45,9 %) fueron tratadas con RTE adyuvante, 28 (25,7 %) con RT y QT (neoadyuvante /adyuvante), 19 (17,4%) con RT más BQT, 5 (4,6 %) RT más QT concurrente (cisplatino); 4 (3,7 %) RT con BQT más QT en concurrencia y 3 (2,8 %) con tratamiento neoadyuvante/adyuvante (carboplatino /paclitaxel) (Cuadro 10).

**Figura 1 y 2.**

**Cuadro 10.** Protocolo de radioterapia y dosis empleadas en los tratamientos

N (%)	Protocolo	Dosis RT (Gy)	Dosis BQT (Gy)	Riesgo	n
50 (45,9)	RT	54		Bajo* Intermedio Alto** >St. III	7 23 15 5
19 (17,4)	RT+BQT	45	15	Intermedio Alto >St. III	13 5 1
4 (3,7)	RT+BQT+QT (C)	45	15	Intermedio >St. III ***	1 3
3(2,8)	RT+BQ+QT (NC)	45	15	Alto >St. III	1 2
5 (4,6)	RT+QT (C)	54		Alto >St. III***	1 4
28 (25,7)	RT+QT (NC)	54		Alto Intermedio >St. III	8 1 19

RT Radioterapia BQT Braquiterapia QT Quimioterapia St. Estadio de la enfermedad C Concurrente NC no concurrente \* Incluye 7 pacientes sometidas a cirugía no oncológica, 4 son mayores de 60 años y 3 poseen IVL. \*\* Incluye a 6 pacientes estadio IA (T1N0M0) Grado I, II, III con histologías tipo II. \*\*\* Incluyendo una paciente de las 3 estadio IIIB que no recibieron cirugía

La BQT intra-cavitaria se practicó con técnica de alta tasa de dosis con Ir<sup>192</sup>, se practicó en 26 (23,9 %) pacientes del total de 109 casos estudiados. Se utilizaron aplicadores vaginales tipo cilindro, siendo el tratamiento estándar 3 aplicaciones de 5 Gy cada una, semanales,

para un total de 15 Gy, adicionalmente 1 sola paciente (0,9 %) estadio IIIB recibió tratamiento preoperatorio con RTE y BQT con aplicador tipo *Fletcher-Suit* 4 aplicaciones de 7 Gy para una dosis total de 28 Gy, más QT concurrente (Cuadro 11).

**Cuadro 11.** Dosis y aplicadores empleados en la Braquiterapia.

Tipo de Aplicador	Nº de aplicaciones	Fx (Gy)	Dosis total	N (%)
Cilindro	3	5	15	26 (23,9)
<i>Fletcher-Suit</i>	4	7	28	1 (0,9)
No BQT				82 (75,2)

Fx. Fraccionamiento. BQT Braquiterapia. Gy Gray.



La mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones de importancia, siendo catalogadas como Grado 0 según la clasificación de la *RTOG (Radiation Oncology Group)* y en aquellas que presentaron complicaciones agudas, la mayor proporción fueron grado I en piel (39,4 %), genitourinarias (15,5 %), hematológicas (8,2 %) mientras que las

gastrointestinales grado I se observaron en 15,5 % y grado II en 56,8 % de los casos. Entre las complicaciones crónicas la más frecuente fue grado I en piel 22,9 %, seguida de las genitourinarias 8,2 % y gastrointestinal 7,3 %, sin embargo, la mayor proporción de pacientes no presentó complicaciones tardías (Cuadro 12).

**Cuadro 12.** Complicaciones agudas y crónica observada en la población

Grado (RTOG)	AGUDAS N (%)				CRÓNICAS N (%)			
	Piel	Gastrointestinal	Genitourinarias	Hematológicas	Piel	Gastrointestinal	Genitourinarias	Hematológicas
0	47(43,1)	22(20,1)	71(65,1)	89(81,6)	72(66)	85(77,9)	87(79,8)	95(87,1)
I	43(39,4)	17(15,5)	17(15,5)	9(8,2)	25(22,9)	8(7,3)	9(8,2)	1(0,9)
II	14(12,8)	62(56,8)	17(15,5)	6(5,5)	0(0)	1(0,9)	0(0)	0(0)
III	1(0,9)	4(3,6)	0(0)	1(0,9)	0(0)	2(1,8)	0(0)	0(0)
NE	4(3,6)	4(3,6)	4(3,6)	3(2,7)	12(11)	13(11,9)	13(11,9)	13(11,9)

En relación al seguimiento la mediana fue de 58,6 meses, con un rango entre 1,1 y 152,2 meses respectivamente, donde el 48,6 % de la población estudiada obtuvo un seguimiento mayor a 60 meses (Cuadro 13 y 14).

**Cuadro 13.** Seguimiento de la población observada

Tiempo de seguimiento (meses)	
Mediana	58,6
Máximo	152,2
Mínimo	1,1
Promedio	58,2

**Cuadro 14.** Seguimiento de la población observada

Seguimiento (meses)	VSE	VCE	MCE	Total	%
0-6	3	7	1	11	10,1
6-12	1	3	3	7	6,4
12-24	2	2	1	5	4,6
24-48	13	2	3	18	16,5
48-60	14	1	0	15	13,8
>60	50	2	1	53	48,6
Total	83	17	9	109	100,0

En todo el estudio poblacional de acuerdo al riesgo; el control local en el grupo de riesgo bajo (estadios IA GI-II o con histologías tipo I) y con factores de mal pronóstico (presencia de invasión ILV/IVL, edad  $\geq 60$  años o con cirugías sin protocolo oncológico) fue del 100 %; en las pacientes de riesgo intermedio (estadios IA GIII, IB o II GI-II con histologías tipo I) se identificaron 2 pacientes (1,8 %) con recaída local y 2 (1,8 %)

a distancia, mientras que, en las de riesgo alto (estadios IB o II GIII con histologías tipo I o cualquier histología de tipo II) 4 pacientes (6,7 %) recayeron localmente y 2 (1,8 %) a distancia. En los estadios III (alto riesgo), se observó que 8 pacientes (7,3 %) presentaron recaídas a distancia y 2 (1,8 %) con recaída local y 3 persistencia de enfermedad al culminar tratamiento (Cuadro 15).

**Cuadro 15.** Relación del riesgo/estadio con recaídas

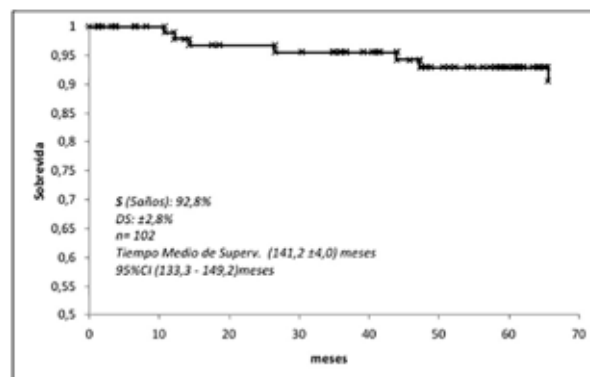
Riesgo/Estadio Recaídas	Bajo	Intermedio	Alto	>Est-III
Local		2 (1,8)	4 (6,7)	2 (1,8)
Distancia		2 (1,8)	2 (1,8)	8 (7,3)
Persistencia				3 (2,8)
Total	0	4 (3,7)	6 (5,5)	13(11,9)

Est -III Estadio III.

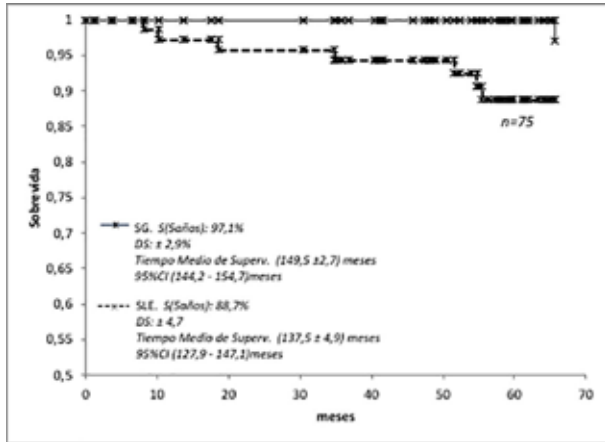
Para el cálculo de las curvas de supervivencia se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier, se excluyeron las pacientes con estadios IV, quedando para esto un total de 102 pacientes.

La SG para todos los estadios I, II, III, fue de 92,8 % a los 5 años, con un tiempo medio de supervivencia de 141,2 meses con un IC: 95 % (133,3 - 149,2 meses) (Figura 3).

Para los estadios iniciales I y II, la SG y la SLE a los 5 años fueron 97,1 % y 88,7 % respectivamente, con un tiempo medio de supervivencia de 149,5 meses y un IC: 95 % de (144,2 - 154,7 meses) para la SG y de 135,7 meses con un IC: 95 % (127,9-147,1 meses) para la SLE (Figura 4).

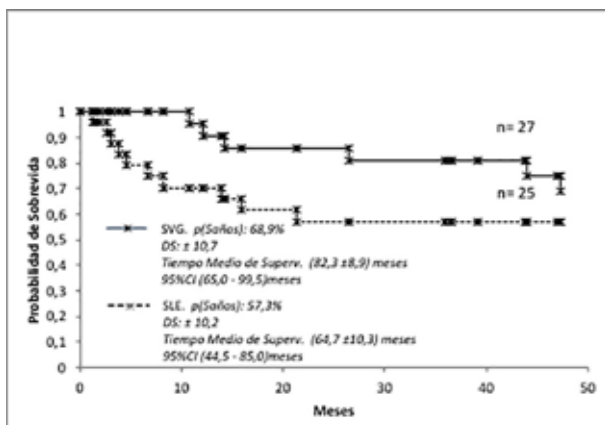


**Figura 3.** Supervivencia global cáncer de endometrio tratados con RT.



**Figura 4.** Supervivencia global y libre de enfermedad EST I y II. Cáncer de endometrio tratados con RT.

Para el estadio III, la SG y SLE fue de 68,9 % y 57,3 % respectivamente a los 5 años respectivamente a los 5 años, con un tiempo medio de supervivencia de 82,3 meses en un IC:95 % (65,0 - 99,5 meses) para la SG y para la SLE el tiempo medio de supervivencia fue de 64,7 meses en un IC:95 % (44,5 - 85,0 meses) (Figura 5).



**Figura 5.** Supervivencia global y libre de enfermedad estadio III. Cáncer de endometrio tratados con RT.

## DISCUSIÓN

La investigación tuvo como objetivo determinar la eficacia de la RT como tratamiento adyuvante a la cirugía o como tratamiento primario en pacientes inoperables con CE, planteándose la posibilidad, que es un tratamiento que puede mejorar el control local, SG y SLE en pacientes con estadios I, II, III.

En este trabajo se observó que las pacientes con estadios I, II, III tratadas con RT adyuvante a la cirugía la SG a los 5 años fue de 92,8 % con una desviación estándar de 2,8 %.

Para los estadios iniciales (I y II), la SG a los 5 años fue de 97,1 % y SLE 88,7 %, mientras que, para los estadios avanzados (III) a los 5 años la SG y SLE fue de 68,9 % y 57,3 % respectivamente.

En todo el estudio poblacional, entre los factores de riesgos adversos, la menopausia estuvo presente en 95 pacientes (87,7 %) (P<,05), sin embargo, no se evidenció significancia estadística para la edad al igual que para el resto de los factores de riesgo tales como anticonceptivos orales, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, nuliparidad, uso de tamoxifeno o peso (P>,05).

Se detectó que el control local en pacientes en estadios tempranos de riesgo bajo (estadios IA GI-II histologías tipo I) con factores de mal pronóstico tales como ILV/IVL, edad ≥ 60 años o con cirugías sin protocolo oncológico) fue del 100 %. En las pacientes con riesgo intermedio (estadios IA GIII, IB o II GI-II histologías tipo I) se registró 2 pacientes (1,8 %) con recaída local y 2 (1,8 %) con recidiva a distancia y en el grupo de alto riesgo (estadios IB o II GIII con histologías tipo I o cualquier histología de tipo II) 4 pacientes (6,7 %) recayeron localmente y 2 (1,8 %) a distancia. Adicionalmente en aquellos estadios III, se observó que 8 pacientes (7,3 %) presentaban recaídas a distancia, con un control local importante con solo 2 pacientes (1,8 %) identificadas con recaída local y 3 pacientes

con persistencia de enfermedad posterior a culminación del tratamiento.

Estos parámetros son semejantes a lo descrito en la literatura, entre ellos, Creutzberg y col. <sup>(13)</sup> encontraron con una mediana de seguimiento de 52 meses las tasas de recurrencia locorregional a 5 años en 4 % para el grupo de RT con dosis de 46 Gy y 14 % en el grupo de cirugía sin tratamiento adyuvante ( $P < 0,001$ ) y con tasas de SG a 5 años similares en los dos grupos: 81 % (RT) y 85 % (cirugía) con  $P = 0,31$  y aquellas que recayeron fueron rescatadas con RT definitiva con tasas de supervivencia a 2 años posterior a la recidiva vaginal del 79 % y del 21 % para recurrencias pélvicas o metástasis a distancia.

Las complicaciones gastrointestinales relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 25 % de los pacientes con radioterapia y en el 6 % con cirugía ( $P < 0,0001$ ), siendo dos tercios de las complicaciones grado I y en 7 pacientes complicaciones grado III-IV (2 %) <sup>(13)</sup>.

En las complicaciones agudas del tratamiento radiante en este estudio se evidenció que en general fue bien tolerado por la mayoría de las pacientes y en aquellas en las que se registraron complicaciones, la mayoría fueron grado I en piel (39,4 %), genitourinarias (15,5 %), hematológicas (8,2 %), mientras que, las gastrointestinales estuvo presente en el 15,5 % grado I y el 56,8 % grado II. Entre las complicaciones crónicas grado I se registró en piel 22,9 %, genitourinarias 8,2 % y gastrointestinales 7,3 %, sin embargo, la mayor proporción de pacientes no presentó complicaciones tardías. Este beneficio en la disminución de las toxicidades se logró con la utilización de técnicas avanzadas de RT (3D/IMRT) con fotones de alta energía (MV) que contribuyen a reducir la dosis que reciben los órganos a riesgo durante el tratamiento radiante.

Keys y col. <sup>(14)</sup> en un estudio fase III con pacientes estadios iniciales y riesgo intermedio de recurrencia, irradiaron la pelvis con dosis de 50,4 Gy encontrando a los 2 años un impacto

sustancial en las recidivas pélvicas o vaginales del 12 % en el grupo de cirugía vs. 3 % en el grupo de cirugía + RT ( $P = 0,007$ ); sin observar diferencia significativa entre la SG 86 % para cirugía vs. 92 % cirugía + RT ( $P = 0,557$ ); reportándose más complicaciones con RT pélvica y observándose diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ) en la frecuencia y gravedad de las toxicidades hematológicas, gastrointestinales, genitourinarias y cutáneas entre los dos brazos de tratamiento, sin embargo, no hubo diferencia estadística con respecto a la obstrucción intestinal en ambos grupos <sup>(14)</sup>.

Recientemente Klopp A y col. <sup>(15-17)</sup> en conjunto con la ASTRO 2014, presentaron las pautas de tratamiento de RT posoperatoria para el CE basado en la evidencia científica. Incluyeron pacientes que no recibieron RT adyuvante y aquellas con RT pélvica o BQT vaginal con o sin QT sistémica, evaluando control local, tasas de supervivencia y calidad de vida. Concluyeron que las pacientes con lesiones grado I o II sin invasión miometrial o menor del 50 % estadios IA G I-II, sin factores de alto riesgo (edad mayores 60 años, ILV), se pueden mantener en observación posterior a la cirugía. La BQT a la cúpula vaginal es tan eficaz como la RT pélvica para prevenir recurrencia vaginal en lesiones grado I o II con invasión miometrial (IM)  $\geq 50$  % (estadio IB GI-II) o tumores grado III con invasión miometrial  $< 50$  % (estadio IA GIII). Las pacientes con IM  $\geq 50$  % grado III (estadios IB GIII) o con invasión del estroma cervical (estadio II) se benefician de la RTE pélvica para reducir la recurrencia local. Hay evidencia limitada para demostrar el beneficio de la BQT a la cúpula vaginal después de la RT pélvica. Se recomienda tratamiento multimodal RT más QT para pacientes con enfermedad avanzada, es decir, con afectación de la serosa o anexos, vagina, parametrios o peritoneo pélvico, ganglios linfáticos pélvicos o para-aórticos, vejiga o recto (estadios IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IV).

Lo anteriormente descrito por la Klopp y col. <sup>(15-17)</sup> se observó en este estudio, siendo útil la RTE con o sin BQT en estadios iniciales con presencia de factores de riesgo intermedio-alto (edad  $\geq$  60 años, ILV, histologías tipo II, grado de diferenciación celular G-III) e incluso en cirugías sin protocolo oncológico, reduce la probabilidad de recidivas local y a distancia; en estadio III en combinación con QT favorecen el tiempo de supervivencia en relación con parámetros de SG y SLE.

Ballester M y col. <sup>(18)</sup>, en Francia, durante el año 2015 encontraron que el CE fue el primer cáncer ginecológico en términos de incidencia observando que se trata de una patología heterogénea donde la SG a 5 años puede variar del 92 % al 42 % en estadio I dependiendo de sus características histológicas, siendo esta gran heterogeneidad causante de importantes disparidades en su manejo quirúrgico, así como en las indicaciones para terapias adyuvantes <sup>(19)</sup>.

Ket y col. <sup>(20)</sup>, en el 2019, refieren que el CE en estadios tempranos posee una SG superior a 80 %, siendo uno de los factores de peor pronóstico la presencia de invasión al espacio IVL asociándose con una disminución del 20 % en la SG a 5 años. Adicionalmente, se relaciona con un aumento en las metástasis ganglionares disminuyendo la SG y SLE, requiriéndose de un tratamiento adicional como la RT adyuvante.

Wortman B y col. <sup>(21)</sup>, evaluaron los resultados a diez años del ensayo PORTEC-2 para el CE con factores de riesgo intermedio- alto con el fin de mejorar la selección de pacientes para la terapia adyuvante, comparando la RTE a pelvis dosis de 46 Gy en 2 Gy por fracción con técnica en caja vs., BQT con cilindro 21 Gy en 3 aplicaciones de 7 Gy semanal. Posterior a la revisión patológica obtuvieron que 9,1 % fueron de bajo riesgo, 82,7 % riesgo intermedio-alto y 8,2 % de alto riesgo con una mediana de seguimiento de 116 meses. Las recaídas vaginales se presentaron en 3,4 % para BQT vs. 2,4 % para RT (P=,55).

La recurrencia o recidiva pélvica (RP) tuvo significancia estadística siendo más frecuente en el grupo de BQT 6,3 % vs. 0,9 % RT (P=,004), en su mayoría combinadas con metástasis a distancia (MD) mientras que, las RP aisladas fueron de 2,5 % para BQT vs. 0,5 % RT, (P=,10) y las MD fue 10,4 % BQT vs. 8,9 % RT (P= 0,45), siendo la SG de 69,5 % en BQT vs. 67,6 % para la RT en 10 años (P=,72).

Adicionalmente se observó que la expresión del gen L1CAM, la mutación del p53 y la ILV fueron factores de riesgo para RP y MD, donde la RT redujo las recaídas pélvicas en los casos donde estuvo presente estos factores desfavorables <sup>(21)</sup>.

De Boer S y col. <sup>(22,23)</sup> realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado fase III PORTEC-3 en mujeres con CE de alto riesgo para investigar el beneficio de la QT adyuvante con RT vs., RT sola, utilizando dosis 48,6 Gy en 1,8 Gy por fracción y en los casos con compromiso del estroma cervical o glandular se utilizó la BQT como *boost* con dosis equivalente de 14 Gy en 2 fracciones, iniciando a las 4-6 semanas de la cirugía pero no mayor a 8 semanas y el grupo de QT recibió dos ciclos de cisplatino en la primera y cuarta semana de la RT seguida de cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel a intervalos de 21 días; se obtuvo una mediana de seguimiento de 72,6 meses, con una SG a los 5 años significativamente mejor en las mujeres tratadas en combinación con QT adyuvante y RT (81,4 %) en comparación con las tratadas con RT sola 76,1 % (P=,034). En relación con la supervivencia libre de recaídas (SLR) a 5 años fue del 76,5 % para QT adyuvante y RT vs. 69,1 % RT sola (P=,016).

Adicionalmente, se observó que el mayor beneficio se encontró para las mujeres con CE en estadio III o con carcinoma seroso papilar. La mayoría de las recaídas fueron MD, con una probabilidad a 5 años de 21,4 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 29,1 % para RT sola (P=0,047). El control pélvico fue excelente

en ambos grupos, la recurrencia vaginal fue el primer sitio de recaída en ambos con un 0,3 %, igual ocurrió para las RP con un 0,9 % para los dos grupos <sup>(22,23)</sup>.

A los 5 años, los eventos grado III informados a los 60 meses no difirieron significativamente entre los dos grupos, ocurriendo en 8 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 5 % para RT y solo se notificó una sola complicación grado IV (íleo/ obstrucción intestinal) en el grupo de quimio-radioterapia; mientras que las complicaciones grado II fue de 38 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 23 % en RT (P=0,002). La neuropatía sensorial persistió posterior a la quimio-radioterapia, con tasas a 5 años de neuropatía grado II de 6 % vs. 0 % en RT; no se informaron muertes relacionadas con el tratamiento <sup>(22,23)</sup>.

Con base en nuestra experiencia y en relación con la bibliografía consultada podemos concluir que la RTE y/o BQT vaginal adyuvante a la cirugía, es una modalidad terapéutica de utilidad en el CE en estadios iniciales con factores de mal pronóstico representando un papel importante en el control locorregional y en estadios avanzados en conjunto con la QT, favoreciendo parámetros de SG y SLE, adicionalmente la utilización de técnicas avanzadas en RTE permite la reducción significativa de toxicidades relacionadas con el tratamiento.

#### AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo médico, Departamento de Física Médica y estadístico, Departamento de Registros Médicos, del Servicio de Radioterapia Oncológica Dr. Enrique M. Gutiérrez por el apoyo brindado en el proceso de investigación, así como, al Departamento Oncología del Centro Médico Docente La Trinidad por aportar información en relación al tratamiento sistémico en nuestra población en estudio recibido en su servicio y al Departamento de Registros Médicos por facilitar las historias clínicas para su revisión

detallada y exhaustiva.

#### REFERENCIAS

1. Uterine neoplasms, NCCN clinical practice guideline in oncology [internet], [citado 11 Feb 2019], version 3.2019. Disponible en: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
2. Capote N. Resumen de las estadísticas de cáncer en Venezuela en el año 2012. SOGV [Internet], [citado 04 Feb 2015]. Disponible en: URL: <http://www.sogvzla.org/sogvzlaweb2014/saciverfotonoticia.php?id=0000000142>
3. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:341-354.
4. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD000402.
5. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch E, Adams-Campbell L, Lauren A, et al. Body size, metabolic factors, and risk of endometrial cancer in black women. *Am J Epidemiol.* 2016;183:259-268.
6. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50:1365-1374.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2011;378,9793:771-784.
8. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010;21:1851-1856.
9. AJCC Cancer Staging Manual. En: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington, MK, et al, editores. *Corpus uteri-carcinoma and carcinosarcoma.* 8ª edición. Nueva York, NY: Springer; 2017.p.661-669.
10. Freeman S, Ahmed M, Masako Y, Addley H, Reinhold C, Sala E, et al. The Revised FIGO staging system for uterine malignancies: Implications for MR imaging. *RadioGraphics.* 2012;32:1805-1827.
11. Edward C, Halperin D, Wazer E, Perez CA, Luther W,

- Brady L. Endometrial cancer. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6ª edición. Filadelfia: Lipincott Williams & Wilkins; 2013.
12. Urdaneta N, Vera A, Peschel E, Wilson RD. Cáncer de endometrio, Radioterapia Oncológica. Enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Disinlimed: Caracas; 2000.
  13. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis C, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma. *Lancet*. 2000;355:1404-1411.
  14. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Blosset 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(3):744-751.
  15. Klopp A, Smith B, Alektiar K, Cabrera A, Damato A, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline, 2018,4(3):137-144. Disponible en: URL: [https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(14\)00005-8/pdf](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(14)00005-8/pdf)
  16. Klopp A, Smith B, Alektiar K, Small W Jr, Yashar C, Viswanathan A, et al. ASTRO issues guideline on the role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer, April 2014. Disponible en: URL: <https://www.esmo.org/oncology-news/ASTRO-Issues-Guideline-on-the-Role-of-Postoperative-Radiation-Therapy-for-Endometrial-Cancer>
  17. Jones E, Beriwal S, Beyer D, Chino J, Jhingran A, Lee L, et al. An Analysis of appropriate delivery of post-operative radiation therapy for endometrial cancer using the RAND/UCLA Appropriateness Method: Executive summary. *Adv Radiat Oncol*. 2015;1(1):26-34.
  18. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2017;104(12):1032-1038.
  19. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2103;24(Suppl 6):vi35-vi39.
  20. Harris K, Maurer K, Jarboe E, Werner TL, Gaffney D. LVSI positive and NX in early endometrial cancer: Surgical restaging (and no further treatment if N0), or adjuvant RT? *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):243-250.
  21. Wortman B, Creutzberg C, Putter H, Jürgenliemk-Schulz M, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: Improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;9(9):1067-1074.
  22. De Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Paul Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.
  23. De Boer S, Wortman B, Bosse T, Powell ME, Singh N, Hollema H, et al. Clinical consequences of upfront pathology review in the randomized PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):424-430.