

# RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO INTEGRADO

## EN ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO ESTADIO II-B

LUCÍA PEZZETTI, CARMEN MARÍA SUÁREZ, SHEILA MEDINA, JOSEPMILLY PEÑA, ALIRIO MIJARES, JOSÉ MUÑOZ

SERVICIO DE GINECOLOGÍA HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO". CARACAS VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El objetivo del presente trabajo fue el de establecer la diferencia estadística, con relación a sobrevida global e intervalo libre de enfermedad en pacientes con carcinoma endometrial clasificadas como estadio II-B, tratadas en el servicio de ginecología del Hospital "Padre Machado" unas con radioterapia preoperatoria más cirugía y otras que fueron tratadas con cirugía más radioterapia posoperatoria. **MÉTODOS:** Se incluyen 23 pacientes con carcinoma endometrial clasificadas como estadio II-B, vistas y tratadas entre 1990 - 2001; a 15 de las pacientes, se les practicó cirugía más radioterapia posoperatoria, y a 8 de las pacientes radioterapia externa más braquiterapia preoperatoria y luego cirugía. El tratamiento quirúrgico para ambos grupos fue el denominado "protocolo de endometrio". **RESULTADOS:** La edad promedio fue 60 años. La dosis promedio de radioterapia externa fue 50 Gy para el grupo con radioterapia posoperatoria y de 70 Gy para aquellas con radioterapia preoperatoria. La tasa de recurrencia y sobrevida global fue del 20 % y 86,67 % respectivamente, en pacientes con tratamiento quirúrgico primario, en comparación con el 12,5 % y 87,5 %, de aquellas tratadas con radioterapia preoperatoria. **CONCLUSIÓN:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con relación a sobrevida global e intervalo libre de enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma, endometrial, radioterapia, sobrevida global, intervalo libre de enfermedad

Recibido:04/01/2008 Revisado:21/04/2008

Aceptado para publicación:23/06/2008

Correspondencia: Dra. Lucía Pezzetti. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Avenida José Angel Lamas, San Martín Artigas, Caracas, DC. Telf: 021240611. E-mail:lucy29@cantv.net

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The objective of these work was the evaluated of the statistics difference between global survive and interval free disease in patients with endometrial carcinoma classified how stage II B, treated in the gynecological service of the "Padre Machado" Hospital, one of the patients treated with radiotherapy before surgery and the other treated with radiotherapy after the surgery. **METHODS:** We included 23 patients with endometrial carcinoma stage IIB seen and treated between 1990- 2001, to 15 of the patients were tried with surgery plus external radiotherapy and 8 of the patients with radiotherapy and brachytherapy before the surgery. The surgical procedures performed for the two groups were the nominated "endometrial protocol". **RESULTS:** The common age was 60 years. The group with radiotherapy postoperative received a promedial dose of 50 Gy, and the group with preoperative radiotherapy received a dose of 70 Gy. The tease of recurrence and global survive was of 20 % and 86.67 % respectively in patients with surgery as primary treatment, in compare with 12.5% and 87.5 % of the patients with radiotherapy preoperative. **CONCLUSION:** There is not any significant statistic in relation to interval free disease survival and to the global survival between the both groups.

**KEY WORDS:** Carcinomas, endometrial, radiotherapy, global survive, interval free disease.

### INTRODUCCIÓN

# E

l adenocarcinoma de endometrio constituye, dentro del ámbito mundial, uno de los tumores más frecuentes del tracto genital

femenino. Afortunadamente el 75 % -80 % de estas pacientes se presentan en estadios tempranos de la enfermedad lo que se traduce en una tasa de supervivencia global a los 5 años de alrededor del 80 % al 90 % <sup>(1)</sup>.

Para el 2001, el *SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and end Result's)* estimó 38 300 casos de carcinoma endometrial con 6 600 muertes atribuidas a esta patología, sugiriendo que la probabilidad al tiempo de vida, de desarrollar la enfermedad es del 2,73 % aproximadamente <sup>(2,3)</sup>. Según algunos autores, como Brady y col. <sup>(3)</sup> el estadio II de endometrio abarca de 8 % - 20 % de todos los casos; otros autores <sup>(4)</sup> establecen la incidencia de 10,9 % de estas lesiones en estadio II-B, y otros autores más recientes como Touboul <sup>(5)</sup>, del Departamento de Radioterapia Oncológica del Hospital de Tenon, en Francia, con su revisión de 437 pacientes, reportaron una incidencia de 8 % de pacientes en estadio II-B <sup>(5)</sup>.

Debido a la baja incidencia de adenocarcinoma de endometrio ST II-B y de las diversas implicaciones terapéuticas que se establecen en este subgrupo, determinar el manejo definitivo y más idóneo ha sido difícil <sup>(5)</sup>. Si bien es cierto que la cirugía constituye la piedra angular del tratamiento de elección, también es cierto que no se ha llegado a un consenso claro para determinar cual es el tipo de histerectomía más adecuada para esta patología, así como tampoco se ha podido determinar la extensión de la disección linfática más apropiada y el beneficio absoluto que dicho procedimiento pueda aportar, traducido en una mejor supervivencia global a los 5 años, como un intervalo libre de enfermedad mayor, de igual manera, al hacer referencia al tratamiento radiante ya sea preoperatorio o posoperatorio se ha mantenido como punto controversial <sup>(6)</sup>.

Algunos factores pronósticos como el grado histológico, compromiso o invasión al cuello uterino, estatus ganglionar tanto pélvico como para aórtico y la infiltración miometrial ha sido identificada por varios autores <sup>(7,8)</sup>. Incluso, la invasión del espacio linfovascular, que puede

estar involucrado casi en el 15 % de los pacientes con carcinoma de endometrio, se ha descrito como factor de mal pronóstico independiente, con relación a la supervivencia global de las mismas <sup>(9)</sup>.

Fanning y col. <sup>(10)</sup> reportaron, en 1996 22 pacientes con factores de alto riesgo, sin enfermedad ganglionar (disección linfática en todas ellas), quienes recibieron únicamente como tratamiento posoperatorio braquiterapia vaginal; al término de un seguimiento de 3 años no hubo recurrencias pélvicas o vaginales, por lo cual recomendaron limitar la radioterapia externa en pacientes con ganglios positivos <sup>(10-11)</sup>. Incluso al hacer referencia al tipo de cirugía, la histerectomía radical no es recomendada de rutina, sino más bien la histerectomía abdominal total más ooforosalingectomía bilateral sin linfadenectomía (HAT + OSB) <sup>(9)</sup>. Sin embargo, Sartori y col., en su revisión de 203 pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio estadio II, encontraron, una tasa de supervivencia global con relación al procedimiento quirúrgico, de 94 % en el grupo al cual se les realizó una histerectomía radical, y de un 79 % en aquel grupo con histerectomía abdominal total más ooforosalingectomía bilateral <sup>(11)</sup>.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 420 historias médicas de pacientes atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Oncológico "Padre Machado" con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio desde 1990 hasta 2001. De los 420 pacientes se incluyeron 33 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio estadio IIB, de estas 33 historias, solamente 23 se obtuvieron para el análisis de las variables cruzadas, (Tipo de tratamiento integrado, intervalo libre de enfermedad, supervivencia global). De este grupo, se pudo obtener las características del tratamiento quirúrgico: como lo es el tipo de cirugía aplicada,

hallazgos intraoperatorios, complicaciones, y la evolución de las pacientes. Se pudo constatar las características del tratamiento radiante: tiempo en que recibe la radioterapia ya sea pre o posoperatorio, tipo de modalidad recibida (externa, intracavitaria o ambas) la dosis aplicada, tolerancia y complicaciones posibles inherentes al tratamiento.

El tratamiento quirúrgico planificado para las pacientes de ambos grupos fue un "protocolo de endometrio", el cual consiste en una histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral (HAT más OSB), revisión de la cavidad, citología de la cavidad peritoneal, con muestreo ganglionar pélvico, omentectomía parcial. Datos como presencia y tipo de complicaciones, así como también la evolución de la paciente, fueron analizados. Se estableció el intervalo libre de enfermedad el cual fue calculado, desde la fecha del tratamiento quirúrgico hasta la última evaluación clínica o recaída de la enfermedad. La sobrevida global fue establecida como el período comprendido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte o de la última evaluación clínica registrada en la historia.

## RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes que conforman nuestro estudio fue de 60 años, en promedio el intervalo libre de enfermedad fue de 57 meses, con un rango entre 5 meses y 160 meses, y de 63 meses con rango entre 3 meses y 165 meses para la sobrevida global.

Al describir los factores asociados pudimos observar que el 75,75 % de las pacientes fueron posmenopáusicas, 71,88 % consultaron por sangrado vaginal posmenopáusico, 77,42 % de las pacientes al examen físico no presentaron lesión macroscópica al cuello uterino. El ultrasonido pélvico se realizó en el 77,42 % de las pacientes, y la tomografía axial computada se realizó en el 45,16 %. En 51,61 % (16 pacientes) presentaron como diagnóstico histológico adenocarcinoma de

endometrio bien diferenciado; por otra parte, el 38,71 % reportó adenocarcinoma de endometrio moderadamente diferenciado y solamente una paciente presentó como diagnóstico adenocarcinoma de endometrio mal diferenciado. En 29 de estas 31 biopsias (93,54 %) fueron reportadas como adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode. Sólo se reportó 1 biopsia como variedad seroso papilar (3,23 %) y otra como adenocarcinoma de endometrio variedad de células claras (3,23 %). Como procedimiento quirúrgico estándar para ambos grupos de pacientes, se realizó un "protocolo de endometrio", que consiste en revisión de la cavidad abdominal, lavado peritoneal, histerectomía abdominal total y ooforosalingectomía bilateral (HAT + OSB), muestreo ganglionar pélvico, omentectomía parcial.

De todas las pacientes sólo se presentó una complicación intraoperatoria (lesión de uréter con reparación inmediata), el resto del grupo en estudio, no presentaron complicaciones posquirúrgicas, con buena tolerancia y con un promedio de 2,91 días (rango entre 2 y 4 días) de hospitalización. El tratamiento radiante fue recibido en 23 pacientes, de los cuales 15 fueron en la modalidad posoperatoria y 8 de forma preoperatoria, y todas de este último grupo recibieron radioterapia externa más braquiterapia. La dosis promedio aplicada al grupo de cirugía + radioterapia posoperatoria fue de 50 GY (rango entre 45 Gy - 50 Gy) no reportándose complicaciones inherentes al tratamiento radiante y con buena tolerancia en todas las pacientes.

El grupo que fue tratado con radioterapia externa preoperatoria + braquiterapia + cirugía la dosis aplicada promedio fue de 71 Gy (rango entre 60 Gy - 88 Gy), sin complicaciones. El 53,33 % de las pacientes a quienes se les aplicó CX + RT posoperatoria y el 62,5 % de las pacientes tratadas con RT preoperatoria + braquiterapia + CX presentaron un intervalo libre de enfermedad (ILE) de hasta 36 meses, sin embargo, el 40 % que recibieron como tratamiento CX + RT

tuvieron un ILE de 61 meses en adelante, en comparación con sólo el 25 % del grupo tratadas con RT+ CX. Presentaron recaída el 20 % del grupo tratado con radioterapia posoperatoria y el 12,5 % de aquellas tratadas con radioterapia preoperatoria, las recaídas para ambos grupos se observaron a distancia, una paciente que siendo tratada con radioterapia posoperatoria presentó tanto recaída local como a distancia.

El 50 % de las que fueron tratadas con RT+CX tuvieron una sobrevida global de 37 - 60 meses, el 20 % del grupo en estudio que recibió CX + RT presentaron una sobrevida global superior a los 121 meses, en comparación con el 12,5 % de aquellas tratadas con RT + CX. Del grupo de pacientes cuya biopsia de endometrio reportó adenocarcinoma bien diferenciado el 61,54 % presentó un ILE de 36 meses o menos; el 15,38 % tuvo un ILE entre 37 a 60 meses y el restante 23,8 % 61 meses o más.

De la misma forma, el grupo con biopsia de endometrio cuyo reporte estableció adenocarcinoma moderadamente diferenciado, el 57,14 % se mantuvo con un ILE de 61 meses en adelante, y el restante 42,86 % 36 meses o menos. La única paciente con biopsia de adenocarcinoma mal diferenciado presentó un ILE de 61 meses o más. De las pacientes que presentan recaída tanto local como a distancia todas permanecieron con un intervalo libre de enfermedad menor de 36 meses.

Al establecer la sobrevida global con relación al grado de diferenciación histológico de la lesión tumoral se observa que 40 % de las pacientes con tumores bien diferenciados presentaron una sobrevida global entre 37 - 60 meses, seguido de un 33,33 % de ellas con un intervalo en 36 meses o menos. Solamente una paciente de este grupo alcanzó una sobrevida global de 121 meses o más, en cambio en pacientes con lesiones moderadamente diferenciadas encontramos un 28,57 % (2 pacientes) tanto en intervalo de 36 meses o menos como en 121 meses o más. El 100 % (4 pacientes) del grupo de pacientes que

recaen presentan una sobrevida global no mayor a los 60 meses, y de ellas el 75 % se mantienen entre 37 a 60 meses, las pacientes que presentan metástasis a distancia, el 66,67 % permanecen con una sobrevida global en 37 a 60 meses, y el restante (33,33 %) no sobrepasa los 36 meses. La tasa de recurrencia, en forma global fue del 17 % en todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio estadio II-B.

De las 15 pacientes que pertenecen al grupo de cirugía más radioterapia posoperatoria, la tasa de recaída en este grupo fue del 20 %. De las 8 pacientes con radioterapia preoperatoria más cirugía solamente recae una paciente a los 21 meses. De las 15 pacientes que fueron tratadas con cirugía más radioterapia posoperatoria, 2 pacientes murieron en comparación con una sola paciente en el grupo de radioterapia más cirugía.

## DISCUSIÓN

Para el año 2001, el SEER (*National Cancer Institute's, Surveillance, Epidemiology and End Result's*) estimó 38 300 casos de carcinoma endometrial con 6 600 muertes atribuidos a esta patología, sugiriendo que la probabilidad al tiempo de vida de desarrollar la enfermedad es de aproximadamente 2,73 %<sup>(1-3)</sup>. La edad promedio en esta serie es de 60 años (con un rango entre 30 - 81 años), lo cual se compara con datos revisados en la literatura como Eltabbakh y col.<sup>(12)</sup>. Según los datos obtenidos en nuestra serie, al tratar de comparar el intervalo libre de enfermedad y sobrevida global según el tratamiento recibido al diagnóstico ya sea cirugía + radioterapia posoperatoria vs., radioterapia preoperatoria + cirugía, no hubo diferencia estadísticamente significativa para ambos tratamientos.

Cuando se revisa la literatura, se describe las posibles ventajas que podría tener el hecho de recibir irradiación preoperatoria<sup>(1)</sup>. Dentro de ellas, se describe la disminución de la tasa de complicaciones en pacientes con este esquema

de tratamiento. Sin embargo, Higgin's, para 1991<sup>(13)</sup>, publica 5,4 % de complicaciones en pacientes irradiados de manera primaria, resaltando que en su mayoría implicaban el compromiso y afección de asas delgadas (ulceración, fístulas). Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos ninguna complicación en pacientes irradiados. Grisgby y col.<sup>(14)</sup>, presentó una serie de 90 pacientes, con diagnóstico de carcinoma endometrial estadio II, tratadas con radioterapia preoperatoria y cirugía encontrando una supervivida libre de enfermedad a los 5 años de 78 % comparado con 53 % del grupo que recibió radioterapia sola<sup>(14)</sup>.

El estudio PORTEC (*PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*), en un grupo de 714 pacientes con factores de riesgo intermedio, determinó el beneficio de la irradiación pélvica posoperatoria sobre aquellas en observación, encontrando el 4 % de recurrencias locorregionales en pacientes del primer grupo en comparación con el 14 % de las pacientes no irradiadas, lo cual fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la supervivida global a los 5 años fue similar para ambos grupos<sup>(14,15)</sup>. Keys y col.<sup>(16)</sup> - GOG-99, en conjunto con el noruego y el PORTEC<sup>(15)</sup>, presentó resultados en relación con las indicaciones de la radioterapia posoperatoria externa y la extensión de la cirugía. Llevado a cabo desde 1987-1995, constituye un estudio de carácter prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, y con un seguimiento de 8 años, donde se incluyen 392 pacientes en estadio I-II (oculto), con histología de adenocarcinoma de endometrio (fueron excluidos la variedad seroso-papilar y de células claras).

Conformaron dos grupos distribuidos de la siguiente manera: 202 pacientes que no recibieron radioterapia externa pélvica posoperatoria y 190 pacientes que si recibieron el tratamiento. La cirugía realizada en este estudio, consistió en una histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral, citología peritoneal y linfadenectomía pélvica y para-

aórtica. Este estudio confirma la significativa reducción de la recurrencia locorregional en las pacientes que recibieron irradiación posoperatoria, estableciendo una tasa de recurrencia pélvica en pacientes no irradiadas del 12 % vs. el 3 % en pacientes irradiadas. Más aún, el beneficio absoluto del tratamiento radiante se obtiene en pacientes con factores de riesgo intermedio y alto, con una tasa de recaída del 27 % en pacientes no irradiadas vs. 13 % de las irradiadas. Sin embargo, no hubo un beneficio significativo en relación con la supervivida entre ambos grupos (93 % en pacientes con tratamiento radiante vs. 86 % en pacientes sin tratamiento radiante). En conclusión se establece: 1. El uso de la radioterapia externa posoperatoria debe ser limitado a un grupo de pacientes con suficientes factores de alto riesgo para recaída locorregional. Para pacientes de bajo riesgo (estadios I-A, I-B, G-1 y G-2), ni la linfadenectomía, ni la radioterapia externa posoperatoria está indicada.

2. Para pacientes con enfermedad catalogadas como riesgo intermedio (estadios IB G3, IC G1 y G2, estadio II oculto) omitir la radioterapia posoperatoria conlleva a la paciente a un riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal. Datos recientes sugieren que la braquiterapia puede utilizarse para disminuir este riesgo, y ofrecer mayor calidad de vida.

3. Pacientes con alto riesgo, la radioterapia pélvica posoperatoria establece el mejor tratamiento adyuvante para control pélvico. En el GOG-99, se comenta el posible beneficio que pudiera ofrecer este tratamiento, en cuanto a supervivida global se refiere<sup>(15)</sup>.

4. La disección linfática pélvica y para-aórtica debe ser realizada en pacientes con factores de alto riesgo para recaída. En este grupo, la linfadenectomía, puede indicar la necesidad de extender los campos de irradiación; además, son candidatos a ser incluidos en estudios futuros que determinen el rol de la quimioterapia adyuvante. 5. Debe dirigirse y definir el

tratamiento óptimo en pacientes de alto riesgo y aquellos con enfermedad localmente avanzada, especialmente, el uso combinado de radioterapia y quimioterapia concurrente. Nuevas técnicas de radioterapia pueden reducir el riesgo de complicaciones <sup>(17)</sup>.

De los datos obtenidos en este estudio, se pudo establecer que no hubo diferencia estadísticamente significativa tanto para el intervalo libre de enfermedad ( $P=0,734$ ), como para la supervivencia global ( $P=0,575$ ) en el grupo con radioterapia preoperatoria y el grupo que fue intervenido quirúrgicamente de manera primaria. Son muy pocos los estudios en donde se compara, la radioterapia primaria con la radioterapia adyuvante. Múnstedt Karsten, del Departamento de Ginecología y Obstetricia de *Justus-Liebig-University Giessen*, en Alemania, realizó un análisis de 154 pacientes que recibieron tratamiento radiante primario comparado con un grupo de pacientes con cirugía más radioterapia adyuvante, encontrando una mayor tasa de recaídas en el primer grupo <sup>(18)</sup>.

Las recurrencias fueron dependientes del estadio, con un 23,3 % en estadio I y del 39,2 % en estadio II, siendo estadísticamente significativa. Sin embargo, la radioterapia primaria representa una alternativa aceptable para pacientes con pobre condición de salud <sup>(19)</sup>. A pesar de estos resultados anteriormente establecidos de independencia, con relación al momento de aplicar la radioterapia (pre o posoperatoria) como parte del tratamiento integrado, cabe señalar, que la tasa de recurrencia en general fue del 17,39 %, siendo para pacientes tratadas con cirugía + radioterapia posoperatoria del 20 %, en comparación con el grupo de pacientes tratadas con radioterapia preoperatoria + cirugía, cuya tasa de recurrencia fue del 12,5 %, la cual estadísticamente no fue significativa.

Todas las pacientes con recurrencia tanto local como a distancia, se presentaron 36 meses o menos al momento del diagnóstico. El pequeño número de pacientes con recurrencia, hace poco

factible reconocer, los factores pronósticos que pudieran estar involucrados en tales recaídas <sup>(19,20)</sup>.

Al revisar la literatura encontramos datos similares a nuestro estudio, como lo demuestra Keys y col. <sup>(16)</sup>, cuando al publicar su serie determina que aquellas pacientes irradiadas presentan una tasa de recurrencia menor que las pacientes no irradiadas, sin embargo, no encontró una diferencia estadísticamente significativa, al comparar la supervivencia global. En esta revisión, cuando se trata de establecer la edad, grado de diferenciación histológica e invasión miometrial en relación con el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, encontramos que todas estas variables fueron independientes, es decir, no presentó significancia estadística. Se han publicado varios estudios con respecto a este punto; uno de ellos, realizado por Blake y col. <sup>(8)</sup> Radioterapia y cirugía - Lucía Pezzetti y col., en The Royal Marsden NHS Trust, de Londres, en el año 2000, donde revisa un grupo de 52 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio en estadio II tratadas con cirugía seguida de radioterapia posoperatoria, encontrando una supervivencia global a los 5 años de 72 % y del 59,7 % a los 10 años, al determinar los factores pronósticos de este estudio, solamente el grado de diferenciación presentó significancia estadística, encontrando la tasa de supervivencia actuarial del 100 % para pacientes con grado histológico 1; del 82 % para pacientes con grado histológico 2 y del 52 % para aquellas con grado 3, resultando una variable independiente con valor predictivo de muerte por enfermedad. El resto de las variables ya mencionadas anteriormente, no encontraron ninguna relación estadística <sup>(9)</sup>.

Pitson y col. <sup>(19)</sup>, en un estudio de 170 casos de carcinoma endometrial estadio II (55 % estadio II-A y el 45 % estadio II-B), realizado en el Hospital Princesa Margarita, Toronto Canadá, trató de establecer los factores pronósticos de este subgrupo, encontrando que el 18 % de las pacientes tenían lesiones mal diferenciadas;

58 % presentaban invasión miometrial > del 50 %. La invasión del espacio linfovascular pudo identificarse en el 67 % de las pacientes (115 pacientes) de los cuales, sólo el 42 % (48 / 115 pacientes) fueron positivos. Ellos obtuvieron una sobrevida global de 77 %, sobrevida libre de enfermedad de 68 % y una tasa de recurrencia a los 5 años de 24 %. La mayoría de ellas, el 84 % (143/170 pacientes) recibieron radioterapia posoperatoria. La edad, la invasión linfovascular, estadificación de la FIGO y la invasión miometrial tuvieron significancia estadística cuando se correlacionan con la sobrevida libre de enfermedad. De la misma forma, tanto la edad, invasión linfovascular, como el grado de diferenciación e invasión miometrial > 50 %, lo fueron para la recurrencia. En cambio el tipo de tratamiento aplicado no fue estadísticamente significativo en ninguno de los grupos. Incluso, se agruparon a las pacientes según el número de factores pronósticos adversos que presentaban, encontrando que aquellas sin factores pronósticos adversos tenían una sobrevida global a los 5 años de 85 %; muy parecida a aquellas con un solo factor adverso (77 %); en cambio con 2 factores pronósticos adversos la sobrevida se encontraba alrededor del 55 %, y al tener 3 de ellos, la sobrevida global a los 5 años caía hasta en 11 %. El resultado de esta correlación, fue estadísticamente significativo ( $P < 0,0001$ )<sup>(19)</sup>.

Mundt y col.<sup>(20)</sup>, en un grupo de 188 pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio (de éstas fueron 32 pacientes en estadio II-A y 16 estadio II-B) corrobora la relación entre la tasa de recurrencia y los factores patológicos anteriormente señalados encontrando una alta tasa de recurrencia en pacientes con invasión miometrial ( $P = 0,05$ ), invasión linfovascular ( $P = 0,001$ ) e infiltración cervical ( $P = 0,03$ ). El grado de diferenciación, en este estudio, presentó una significancia estadística límite ( $P=0,07$ ). Según lo anterior, se demuestra que los factores patológicos convencionales no han perdido su valor pronóstico en este grupo de pacientes, tratadas con cirugía más radioterapia

posoperatoria. Sin embargo, se sugiere la búsqueda de otros factores predictivos más sensibles para recurrencia, como podrían ser los marcadores moleculares como Her 2/neu, Bcl-2, la expresión del p53 y el gen del retinoblastoma<sup>(21)</sup>. Si bien es cierto, todas nuestras pacientes fueron incluidas bajo un tratamiento integrado, en donde no observamos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a sobrevida global e intervalo libre de enfermedad se refiere, el papel de la quimioterapia adyuvante también se ha planteado como punto controversial ya que no se han podido obtener cifras satisfactorias, en cuanto a sobrevida global e intervalo libre de enfermedad, ni tampoco sobre el intervalo libre de recurrencia. Sólo se indicó quimioterapia paliativa a 4 de nuestras pacientes con enfermedad metastásica, de las cuales en 3 pacientes fueron en pulmón y en 1 paciente fue en abdomen superior (páncreas y bazo). Sin embargo, existe actualmente literatura que avalan el posible beneficio de la radioterapia adyuvante posoperatoria más quimioterapia combinada. Así lo establece un análisis preliminar del RTOG 9708 (*Radiation Therapy Oncology Group*), en donde se indica tratamiento secuencial de radioterapia adyuvante a dosis de 45 Gy a pelvis y braquiterapia más quimioterapia bajo esquema de cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup><sup>(21)</sup>. En este estudio sólo se incluyen 46 pacientes que fueron tratadas desde el punto de vista quirúrgico con una histerectomía abdominal total más ooforosalingectomía bilateral, y que presentaron factores de riesgo intermedio o alto para recaída como lo es la invasión al cuello uterino, infiltración miometrial mayor del 50 %, adenocarcinoma de endometrio moderadamente y poco diferenciado.

Hasta el momento de la publicación y con un seguimiento de 24 meses se ha reportado una tasa de recurrencia pélvica del 2 %, recurrencia a distancia del 17 %, sobrevida libre de enfermedad del 83 % y una sobrevida global del 90 %. Se necesitará la prueba del tiempo para establecer el verdadero beneficio que pudiera demostrar este protocolo.

---



---

## REFERENCIAS

1. Zablow A, Adams M, Gregory C, Breen JL, San Filippo LJ. Stage II adenocarcinoma of the endometrium treated by two standard regimens of combined preoperative irradiation and surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 1994;4:265-371.
2. Look K. Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: The role of surgery and adjuvant radiation [Review paper]. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:237-249.
3. Brady LW. The management of carcinoma involving the cervix and the body of the uterus (Stage II). En: Gary LA, editor. *Endometrial carcinoma and its treatment: The role of irradiation, extent of surgery and approach to chemotherapy*. Springfield CC Thomas; 1977. p.145-158.
4. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of woman with surgical Stage II endometrioid type of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93:9-13.
5. Touboul E, Belkacemi Y, Laurent B, Deniaud-Alexandre E, Lefranc JP, Lehuilleer P, et al. Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: Study of 437 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(1):81-97.
6. Hoffstetter S, Brunaud C, Marchal C, Luporsi E, Guillermin F, Leroux A, et al. Preoperative brachytherapy for clinical stage I and II endometrial carcinoma: Results from a series of 780 patients with a 10 year follow-up. *Cancer Radiother*. 2004;8:178-187.
7. Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Stage II carcinoma of the endometrial: Results of therapy and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:1915-1923.
8. Blake P, Logde N, A'Hern RP. An audit of outcome of adjuvant post-operative radiotherapy for 52 women with Stage II carcinoma of the endometrium. *Br J Radiol*. 2000;7:987-993.
9. Ng TY, Nicklyn JL, Perrin LC, Cheuk R, Crandon AJ. Postoperative vaginal vault brachytherapy for node-negative stage II (Occult) endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001;81:193-195.
10. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: Limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol*. 1996;87:1041-1044.
11. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissone A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 Stage II endometrial cancer cases: The impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:430-437.
12. Eltabbakh G, Moore A. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;74:80-85.
13. Higgins RV, Van Nagell JR, Hon EJ. Preoperative radiation therapy followed by extra facial hysterectomy in patients with stage II endometrial carcinoma. *Cancer*. 1991;68:126-1264.
14. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Kong JP, Wharton JT, Stringer A. Stage II endometrial carcinoma, results and complications of a combined radio therapeutic surgical approach. *Cancer*. 1988;61:1528-1534.
15. GOG-99: Ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma. [Editorial]. *Gynecol Oncol*. 2004;92:740-743.
16. Keys H, Roberts J, Brunetto V, Zaino R, Spirtos N, 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;92:744-751.
17. Piver S, Baker T, Hicks M, Herman S, Casasola O. *Oncología ginecológica. Adenocarcinoma de endometrio*. 2ª edición, España, Madrid: Marban Libros; 2000:153-172.
18. Múnstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinnerberg H. *Cancer of the endometrium: Current aspects of diagnostics and treatment*. [Review]. *W J Surg Oncol*. 2004;2:1-17.
19. Piston G, Colgan T, Levin M, Lockwood G, Manchuly J, Milosevic M, et al. Stage II endometrial carcinoma: Prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(4):862-867.
20. Mundt A, Connell P. Do conventional pathologic features lose their prognostic significance following postoperative radiation therapy in pathologic stage I-II endometrial adenocarcinoma? *Int J Cancer*. 2000;90:224-230.
21. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Bruke T. Adjuvant postoperative radiotherapy combined with Cisplatino/Paclitaxel. Chemotherapy after surgery for patients with high risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):168-173.