

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**" MORBILIDAD DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE PARA EL CÁNCER DE
ENDOMETRIO EN ESTADIO I"**

DRA. LORNA CHAVARRÍA GONZÁLEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA
2025

TUTORA: DRA. ADRIANA VALLEJOS PEÑA

DEDICATORIA

A mis papás, porque este logro no habría sido posible sin su amor incondicional, su apoyo constante y su creencia inquebrantable en mí. Gracias por haberme dado la educación que necesitaba y por ser mis guías en este viaje. Cada paso que he dado hacia este momento ha sido impulsado por ustedes, por su orgullo y confianza en mí. Los amo.

A mis hermanos, gracias por siempre ser una fuente constante de inspiración y por enseñarme a ser fuerte.

Moni, a mi persona, mi bastón, quien me empuja cuando quiero tirar la toalla, la que siempre cree en mí y me acompañó desde el primer día en este reto.

A Karen, por enseñarme que nunca hay que dejar de luchar.

AGRADECIMIENTO

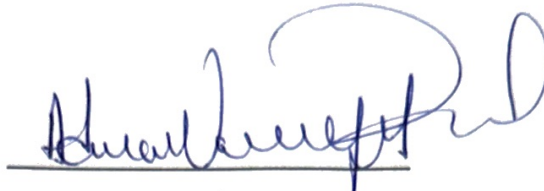
A mis profesores, por siempre intentar educar con cariño, por ser mis mentores y enseñarme tanto en estos años

A la Dra. Rita Peralta, por guiarme en este largo proceso, siempre ser incondicional y recordarme que por más difícil que sea el proceso, siempre se puede.

A la Dra. Adriana Vallejos, mi tutora, por enseñarme, apoyarme y acompañarme a través de todos estos años.

Al Dr. Pedro Madriz, al Servicio de Patología del HCG, a la Dra. Silvia Alfaro, al Servicio de Oncología Médica del Hospital Calderón Guardia y al Servicio de Radioterapia del Hospital México, por creer en el cambio, por seguir innovando y siempre ofrecerle lo mejor a las pacientes.

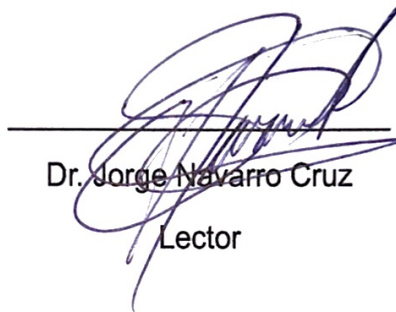
"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Ginecología Oncológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la especialidad en Ginecología Oncológica"



Dra. Adriana Vallejos Peña

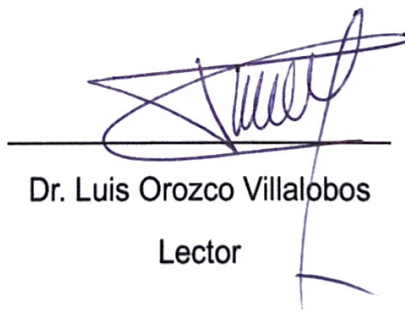
Tutora

Coordinadora Nacional de la Unidad de Posgrado de Ginecología Oncológica



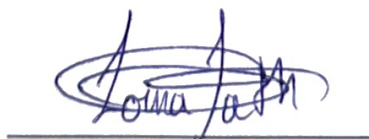
Dr. Jorge Navarro Cruz

Lector



Dr. Luis Orozco Villalobos

Lector



Dra. Lorna Chavarría González

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

Portada	1
Dedicatoria	2
Agradecimiento	3
Hoja de aprobación	4
Tabla de contenidos	5
Resumen	6
Abstract	8
Lista de abreviaturas	10
Introducción	11
Metodología	13
Obtención y análisis de los datos	15
Evaluación de calidad metodológica	20
Resultados	24
Discusión	29
Conclusiones	32
Implicaciones para la práctica	32
Referencias	33

RESUMEN

Palabras Clave

Cáncer de endometrio, radioterapia, braquiterapia, tratamiento adyuvante, estadio I

Objetivo: Determinar el riesgo de morbilidad de la radioterapia después de la cirugía para el cáncer de endometrio en estadio I.

Materiales y Métodos: Este es un metaanálisis donde se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, que comparan la radioterapia adyuvante post operatoria versus cirugía sola.

Población: Mujeres con cáncer de endometrio en estadio I que han sido tratadas quirúrgicamente con una histerectomía más salpingooforectomía con o sin linfadenectomía.

Tipos de intervenciones

- Cirugía sola en comparación con cirugía con radioterapia postoperatoria.
- Radioterapia de haz externo a la pelvis o braquiterapia. La radioterapia se administró en la región pélvica según un protocolo estandarizado en cada estudio. La radioterapia prescrita en general fue de 20 a 40 Gy administrada según protocolo de cada centro.

Resultados: Se obtuvieron de la búsqueda un total de 68 estudios posibles de los cuales se excluyeron 63 por no cumplir criterios de inclusión.

Se ha demostrado en diversos ensayos que la radioterapia externa adyuvante muestra una pequeña reducción de la recurrencia local aislada, sin un aumento en la supervivencia global. Nuestros resultados evidencian que las mujeres que recibieron RT post operatoria tuvieron hasta 3.8 veces más toxicidad aguda, 2.6 veces más toxicidad tardía comparadas con las que no recibieron RT, presentaron 3 veces menos probabilidad de presentar toxicidad severa aguda. Actualmente, se recomienda la evaluación de la

clasificación molecular para todas las mujeres con cáncer endometrio de alto riesgo, aunque algunos protocolos alientan la realización de perfiles moleculares también en mujeres con cáncer de riesgo intermedio (alto) otros estudios muestran que esto no tiene implicaciones clínicamente relevantes. En el 5%-10%, de las pruebas moleculares mostrarán mutación POLE, que se asocia con un pronóstico excelente y debería llevar a considerar la reducción de la terapia adyuvante tomando en cuenta la toxicidad y la afectación en la calidad de vida.

Conclusión: Múltiples ensayos aleatorizados han establecido que en el cáncer de endometrio en estadio I con factores de riesgo, la radioterapia pélvica externa adyuvante proporciona una reducción significativa de la recurrencia vaginal y pélvica. Sin embargo, no se observó ninguna ventaja en la supervivencia general y la radioterapia pélvica se asocia con toxicidades relacionadas con el tratamiento, predominantemente gastrointestinales. La radioterapia post operatoria no tiene soporte científico para recomendarse como parte del tratamiento de rutina para mejorar la supervivencia de las mujeres con cáncer de endometrio temprano de riesgo intermedio o alto riesgo de recurrencia. La braquiterapia adyuvante de todas las pacientes con características de riesgo intermedio-alto todavía puede considerarse un sobretratamiento, ya que existen tratamientos de rescate efectivos para la recaída vaginal en pacientes que no fueron irradiadas previamente. Los beneficios de la RT deben sopesarse frente a la toxicidad del tratamiento. Se debe informar a las pacientes sobre los beneficios y riesgos de la RT en la decisión de aplicarla para estadios de riesgo alto de recurrencia.

ABSTRACT

Keywords

Endometrial cancer, radiotherapy, brachytherapy, adjuvant treatment, stage I

Objective: To determine the risk of morbidity from radiotherapy after surgery for stage I endometrial cancer.

Materials and Methods: This is a meta-analysis that included randomized clinical trials, comparing postoperative adjuvant radiotherapy versus surgery alone.

Population: Women with stage I endometrial cancer who have been treated surgically with a hysterectomy plus salpingo-oophorectomy with or without lymphadenectomy.

Types of interventions

- Surgery alone compared with surgery with postoperative radiotherapy.
- External beam radiotherapy to the pelvis or brachytherapy. Radiotherapy was administered to the pelvic region according to a standardized protocol in each study. The radiotherapy prescribed in general was 20 to 40 Gy administered according to the protocol of each center.

Results: A total of 68 possible studies were obtained from the search, of which 63 were excluded for not meeting inclusion criteria.

It has also been shown in various trials that adjuvant external radiotherapy shows a small reduction in isolated local recurrence, without an increase in overall survival. Our results show that women who received postoperative RT had up to 3.8 times more acute toxicity, 2.6 times more late toxicity, compared to those who did not receive radiation therapy, and had 3 times less probability of experiencing severe acute. Currently, molecular classification evaluation is recommended for all women with high-risk endometrial cancer, although some protocols encourage molecular profiling also in women with intermediate

(high) risk cancer, other studies show that this has no clinically relevant implications. In 5%-10%, molecular tests will show POLE mutation, which is associated with an excellent prognosis and should lead to consideration of reducing adjuvant therapy considering toxicity and the impact on quality of life

Conclusion: Multiple randomized trials have established that in stage I endometrial cancer with risk factors, adjuvant external pelvic radiation therapy provides a significant reduction in vaginal and pelvic recurrence. However, no overall survival advantage was observed, and pelvic radiotherapy is associated with treatment-related toxicities, predominantly gastrointestinal. Postoperative radiotherapy has no scientific support to be recommended as part of routine treatment to improve survival of women with early endometrial cancer at intermediate level or high risk of recurrence. Adjuvant brachytherapy of all patients with intermediate-high risk characteristics can still be considered overtreatment, as there are effective rescue treatments for vaginal relapse in patients who were not previously irradiated. The benefits of RT must be weighed against the toxicity of the treatment. Patients should be informed about the benefits and risks of RT in the decision to apply it for stages at high risk of recurrence.

LISTA DE ABREVIATURAS

BQT: Braquiterapia

CE: Cáncer de endometrio.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

GOG: Gynecology Oncology Group.

HT: Histerectomía total

IC: intervalo de confianza

LVS: invasión del espacio linfovascular.

MMRd: proteínas de reparación de errores de emparejamiento.

MSI: inestabilidad de microsatélites.

NSMP: Perfil molecular no específico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: odds ratio

RCT: Prueba controlada aleatorizada.

RT: Radioterapia.

RTHE: Radioterapia de Haz externo.

SOB: Salpingooforectomía bilateral

TCGA: Atlas del Genoma del Cáncer.

INTRODUCCIÓN

a) Antecedentes

El cáncer es un problema de salud pública importante a nivel mundial y en general, representa para la mayoría de los países la segunda causa de muerte. En cuanto al cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más común en los países desarrollados, con una incidencia creciente¹⁻³, en Estados Unidos, para el 2019 se estimaron 61880 casos nuevos y 12160 muertes³⁻⁶. Incluso, entre el 1 y el 2% de las mujeres en los Estados Unidos van a desarrollar esta neoplasia a lo largo de su vida, afectando principalmente a mujeres postmenopáusicas entre los 60 y 70 años, sin embargo, en los últimos años se ha visto que hasta un 2 a 5% de los casos ocurren en mujeres menores de 40 años⁷. Si bien, a la mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio se les diagnostica una enfermedad en etapa temprana y tienen un pronóstico favorable, aproximadamente el 15-20% tendrán un pronóstico desfavorable con un alto riesgo de metástasis a distancia^{1,2,8}.

La realidad nacional, según el Registro Nacional de Tumores para el año 2022, ubica al CE en un quinto lugar en incidencia con 9,70 casos por 100.000 habitantes⁹.

La tipificación histopatológica del CE debe realizarse utilizando la última clasificación de tumores de la OMS (Organización Mundial de la Salud) del 2020. Además, en el 2013, el histórico estudio de perfil molecular de CE realizado por The Cancer Genome Atlas (TCGA), incluyó la clasificación molecular basada en la secuenciación del exoma completo, el análisis de inestabilidad de microsatélites (MSI) y la evaluación de las alteraciones del número de copias en todo el genoma^{3, 13}.

Los subtipos moleculares de TCGA son: POLE (ultramutado) (7%), inestabilidad de microsatélites (MSI)/hipermutado (28%), número de copias bajo/microsatélite estable (39 %) y tipo seroso/número de copias alto (26%)^{3,13}. Los perfiles de riesgo para los llamados "clasificadores múltiples" se asignan de la siguiente manera: favorable en caso de una mutación *de POLE* independientemente de otros clasificadores; intermedio si se

encuentra tanto deficiencia de reparación de desajustes como tinción anormal de p53, pero desfavorable si también se encuentra invasión sustancial del espacio linfático-vascular ^{3,13,36}.

La piedra angular del tratamiento del cáncer de endometrio es la cirugía, que consiste en una histerectomía total abdominal o laparoscópica y una salpingooforectomía bilateral (HT- SOB), sin embargo, el manejo definitivo de este grupo de pacientes después de la cirugía aún está en discusión ^{15,17}.

Con base en factores de riesgo clínico-patológicos como la edad, el estadio, el tipo histológico, el grado, la profundidad de la invasión miometrial y la presencia de invasión del espacio linfovascular (ILV), se considera que las pacientes tienen un riesgo bajo a intermedio-bajo (aproximadamente el 50% de las pacientes), un riesgo intermedio-alto (30%–35%) o un riesgo alto (15%–20%) de recurrencia de la enfermedad ^{13,14}.

La radiación adyuvante, la quimioterapia o la quimio-radioterapia combinada se usan para reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con características clinicopatológicas que se han asociado con malos resultados. Actualmente, el tratamiento adyuvante se recomienda en función del riesgo individual del paciente (riesgo bajo, intermedio y alto) compuesto por una combinación de factores clínicos (edad) y patológicos (estadio FIGO, tipo de tumor, grado y presencia inequívoca de invasión del espacio linfovascular) (ILV) ^{1,5,19,20}.

La radioterapia ha sido durante mucho tiempo parte del tratamiento del cáncer de endometrio ^{15,22}. Lo más común es que la radioterapia adyuvante se administre después de la histerectomía. A pesar de la larga historia del uso de radiación, los ensayos prospectivos no han podido demostrar un beneficio en la supervivencia con la radioterapia adyuvante en estas pacientes ⁹⁻¹². Los ensayos del Gynecologic Oncology Group (GOG protocolo 99) y el Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-1), compararon radioterapia de haz externo (RTHE) con la observación en mujeres con cáncer de endometrio en estadio I. Ambos ensayos demostraron que la RTHE redujo las recurrencias loco-regionales, pero no afectó la supervivencia general ^{15,20}. Además, la RTHE se asoció con una toxicidad sustancial ^{15,23,24}.

No existe ninguna ventaja demostrable en la supervivencia de la radioterapia (RT) postquirúrgica para pacientes con CE en estadio I ¹⁵⁻²⁴, sin embargo, los metaanálisis de este subgrupo no tienen como variable principal los efectos tóxicos para poder evaluar en la práctica clínica si se aplica o no esta intervención, tomando en cuenta la afectación posible en la calidad de vida.

b) Objetivo principal

Determinar el riesgo de morbilidad de la radioterapia después de la cirugía para el cáncer de endometrio en estadio I.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión de los estudios.

Tipos de estudios

Ensayos clínicos aleatorizados, que comparen la radioterapia adyuvante post operatoria versus cirugía sola.

Tipos de participantes

Mujeres con cáncer de endometrio en estadio I que han sido tratadas quirúrgicamente con una histerectomía más salpingooforectomía con o sin linfadenectomía.

Tipos de intervenciones

- Cirugía sola en comparación con cirugía con radioterapia postoperatoria.
- Radioterapia de haz externo a la pelvis o braquiterapia. La radioterapia se administró en la región pélvica según un protocolo estandarizado en cada estudio. La radioterapia prescrita en general fue de 20 a 40 Gy administrada según protocolo de cada centro.

Medidas de resultado

- **Resultado primario:**

Toxicidad aguda definida por cada estudio o menos de 8 semanas post tratamiento.

- **Resultados secundarios:**

- Toxicidad tardía
- Mortalidad por tratamiento
- Mortalidad por todas las causas
- Toxicidad severa

Estrategia de búsqueda

Se utilizó una estrategia de búsqueda basada en el Manual Cochrane y utilizando los términos relacionados con el objetivo del metaanálisis: **stage I AND endometrial cáncer AND radiotherapy AND morbidity.**

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos sin restricción de fecha: MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, y LILACS sin restricción de fecha. También se revisaron las bibliografías de los artículos recuperados.

Variables para Evaluación

Toxicidad aguda y tardía (después de la 8 va semana) :

Gastrointestinal

- Urgencia fecal
- Sangrado rectal
- Diarrea.
- Obstrucción intestinal

Genitourinario

- Incontinencia urinaria
- Disuria
- Sangrado

Vaginales

- Irritación
- Sangrado
- Secreción
- Sequedad

Obtención y análisis de los datos

Dos autores (LCHG, AVP) de forma independiente extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos. Los datos se analizaron mediante los odds ratios (OR) para los datos dicotómicos y las diferencias de medias ponderadas para las variables continuas si se diera la oportunidad, con intervalos de confianza (IC) del 95%. El metaanálisis fue realizado con el software Review Manager v.5.1 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de I². Los resultados se expresaron gráficamente como figuras forest plot.

RESULTADOS

Se obtuvieron de la búsqueda un total de 68 estudios posibles de los cuales se excluyeron 63 por no cumplir criterios de inclusión. Las características y análisis GRADE de los cinco estudios incluidos se describen abajo.

Características Estudios incluidos

ASTECC Group

Métodos	Dos ensayos aleatorios multicéntricos combinaron datos desde julio de 1996 hasta marzo de 2005, ASTEC reclutó participantes del Reino Unido, Polonia, Noruega, Nueva Zelanda., Canadá, Australia Y Estados Unidos.
Participantes	789 participantes de ASTEC Participantes con riesgo intermedio confirmado histológicamente (estadio IA y IB Grado 3, IC y IIA Grado 1 y 2) o de alto riesgo (IC y IIA Grado 3, y IIB) en estadio temprano cáncer de endometrio.
Intervenciones	RT post quirúrgica 40-46 Gy en 20-25 fracciones diarias versus ningún tratamiento adicional hasta la recurrencia.
Resultados	El resultado primario fue la supervivencia general. Los resultados secundarios fueron la supervivencia específica de la enfermedad, recurrencia específica de la enfermedad, supervivencia libre de recurrencia, recurrencia loco regional

	aislada y toxicidad al tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 58 meses.
--	--

PORTEC 1 – CREUTZBERG 2001

Métodos	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico con aleatorización por bloques por teléfono, fue hecho en la oficina central por tamaños de bloque y fue estratificado por Centro de Oncología Radioterapéutica y profundidad de invasión miometrial. Análisis por intención (ITT) fue utilizado.
Participantes	Mujeres con carcinoma de endometrio en estadio I (grado 1 con invasión miometrial profunda, grado 2 con cualquier invasión o grado 3 con invasión superficial). Todos tuvieron HT y SOB sin linfadenectomía.
Intervenciones	Las mujeres fueron asignadas al azar a RT pélvica o ningún tratamiento adicional. No se administró braquiterapias intravaginales (BQT). El seguimiento fue de 5-7 años. Cirugía n: 360 HT+SOB, citología de líquido peritoneal, biopsia de ganglios linfáticos. 3 pacientes perdieron seguimiento. Cirugía+RTHE n: 354
Resultados	La RT pélvica redujo la recurrencia loco regional (4% frente a 14%, P <0,001), pero no la supervivencia general ni la supervivencia. Muerte relacionada con el cáncer de cáncer endometrio.

	Se produjeron complicaciones relacionadas con el tratamiento en el 25% de las mujeres RT y en 6% del grupo de control.
--	--

Sorbe et al.

Métodos	Comparar la irradiación vaginal posoperatoria con cirugía sola en pacientes de bajo riesgo Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) Carcinoma de endometrio en estadio IA-IB
Participantes	Ensayo prospectivo y aleatorizado de 645 pacientes evaluables con carcinoma de endometrio de bajo riesgo de 6 Centros en Cáncer Ginecológicos Europeos
Intervenciones	Cirugía y BQT (319 mujeres) versus cirugía sola (326 mujeres). La cirugía incluyó HT y SOB, linfadenectomía pélvica bilateral y lavado peritoneal. El tiempo entre la cirugía y la BQT fue de 4 a 8 semanas; la dosis total osciló entre 18 y 40 Gy. BQT dado de forma ambulatoria.
Resultados	Toxicidad, supervivencia

Keys et al.

Métodos	Mujeres con estadio IB e IC, también IIA (oculto) y IIB (oculto) y tenían HT y SOB Linfadenectomía pélvica general y paraaórtica con extirpación de cualquier ganglio agrandado o sospechoso
Participantes	RT pélvica completa (190 mujeres) o ninguna terapia adicional (202 mujeres).
Intervenciones	Las mujeres fueron asignadas al azar a RT pélvica completa (190 mujeres) o ninguna terapia adicional (202 mujeres). La mediana de seguimiento fue de 56 meses La radioterapia prescrita fue de 50,40 Gy administrada más de 28 fracciones de 180 cGy.
Resultados	La RT pélvica redujo las recurrencias pélvicas y vaginales. Se evaluó toxicidad y recurrencia.

Evaluación de calidad metodológica

Tabla riesgo de sesgo. Clasificación GRADE

ASTECC Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	La aleatorización se generó por computadora con asignación central por teléfono.
Allocation concealment (selection bias)	HIGH RISK OF BIAS	La aleatorización se basó en el informe de patología local. Se permitió BQT si la política del centro fuera ofrecerlo a todas las mujeres de las etapas I y IIa, independientemente de la asignación de grupo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	La evaluación de la causa de la muerte fue realizada por el investigador principal, cegado el grupo de tratamiento (ASTECC). Pacientes y otro personal no fueron cegados.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK OF BIAS	Se informaron todos los resultados esperados preespecificados. Análisis por ITT. Nivel bajo de datos faltantes ya que todos se evaluaron para el resultado primario.

PORTEC / CREUTZBERG 2001. Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	La aleatorización se generó por computadora con asignación central por teléfono.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Aleatorización en bloque central
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK OF BIAS	No cegamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK OF BIAS	Se informaron todos los resultados esperados preespecificados. Análisis por ITT

Sorbe et al. Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Aleatorización central con estratificación por centro.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Sobres sellados
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	Los evaluadores de resultados fueron ciegos a las asignaciones de grupo
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK OF BIAS	Se informaron todos los resultados esperados. Análisis por ITT

Keys et al.

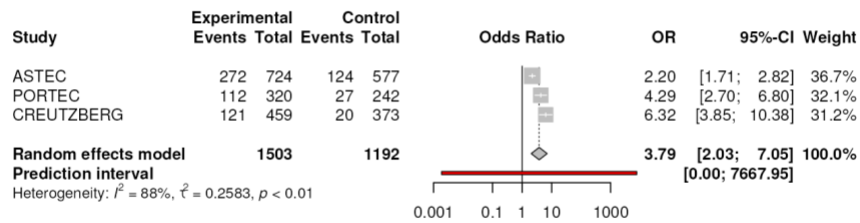
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Se utilizó un esquema de asignación al azar en bloques equilibrados. 448 mujeres asignadas al azar
--	---------------------	--

		El tamaño del grupo de RTHE es más pequeño que el del grupo de control, pero post-aleatorizado
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	No descrito por los autores
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH OF BIAS	No se realizó.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK OF BIAS	Las exclusiones de menciones se realizaron sin conocimiento de los datos de resultados.

Resultados

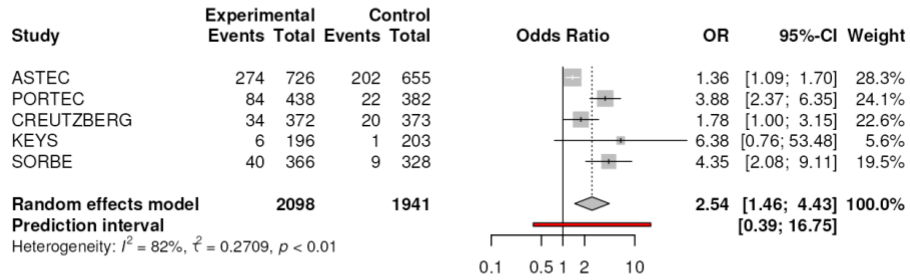
Las mujeres que recibieron RT post operatoria tuvieron hasta 3.8 veces más toxicidad aguda que las que no recibieron en el grupo control. OR 3.79 IC95% (2.03-7.05); aún más importante es interpretar el IC, que podría llegar hasta 7 veces más la toxicidad aguda.

Figura 1. Toxicidad aguda. RT vs control (No RT)



Las pacientes que recibieron RT post operatoria tuvieron hasta 2.6 veces más toxicidad tardía que las que no. OR 2.54 IC95% (1.46-4.43).

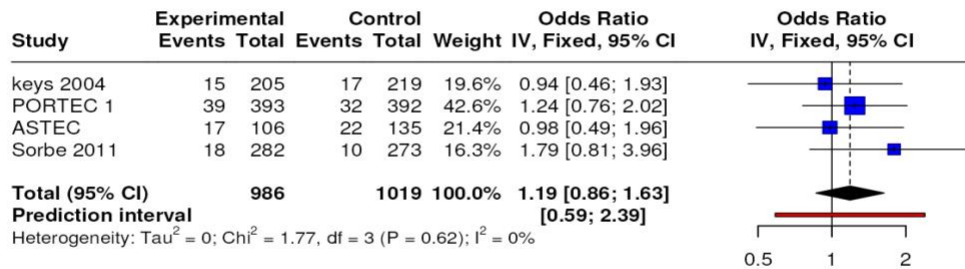
Figura 2. Toxicidad tardía. RT vs control (No RT)



Experimental: RT post quirúrgica (Cx) vs Control: Cirugía (Cx) sola.

No hay diferencia entre ambos grupos que haga tomar en cuenta la mortalidad por tratamiento en la decisión clínica. OR 1.19 IC95% (0.86-1.63).

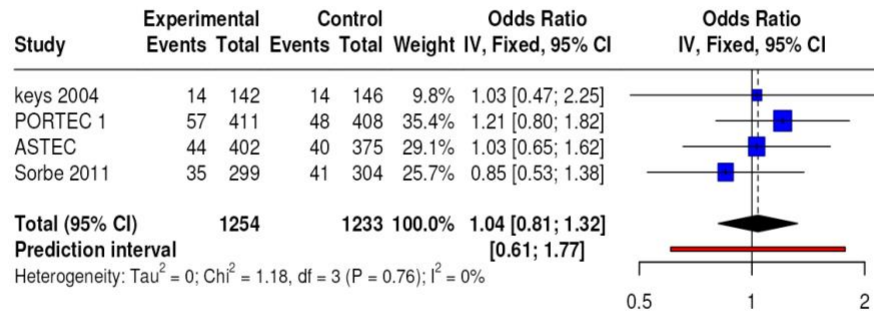
Figura 3. Mortalidad por tratamiento del cáncer.



Experimental: RT post Cx vs Control: Cx sola.

No hay diferencia entre ambos grupos que haga tomar en cuenta la mortalidad por tratamiento en la decisión clínica. OR 1.04 IC95% (0.81-1.32).

Figura 4. Mortalidad por todas las causas.



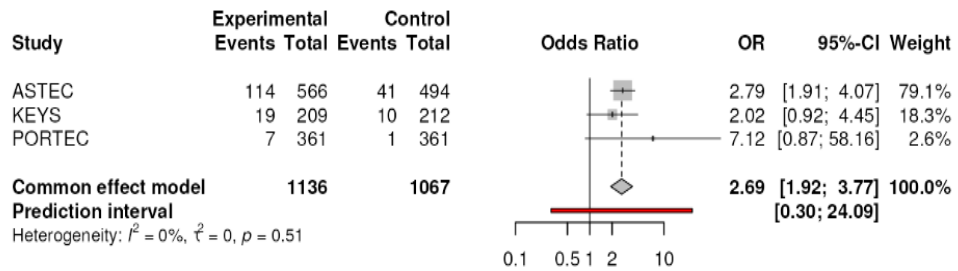
La toxicidad tanto aguda como tardía fueron clasificadas por cada estudio según su grado de severidad. En la tabla 1 se presenta la distribución porcentual de los grados 3 y 4, y en la figura 5 y 6 el metaanálisis de la toxicidad aguda severa y tardía.

Tabla 1. Distribución porcentual de toxicidad grado 3 y 4.

ESTUDIO	TOXICIDA AGUDA severa n (%)	TOXICIDA TARDIA severa n (%)
ASTEC	RT: n: 114 (25%) / NO RT: n: 41 (9%)	RT: n: 129 (28%) / NO RT: n: 86 (19%)
KEYS	RT: n: 19 (10%) / NO RT: n: 10 (5%)	RT: n: 6 (3%) / NO RT: n: 1
CREUTZBERG PORTEC	RT: n: 7 (2%) / NO RT: n: 1	RT: n: 10 (3%) / NO RT: n: 1

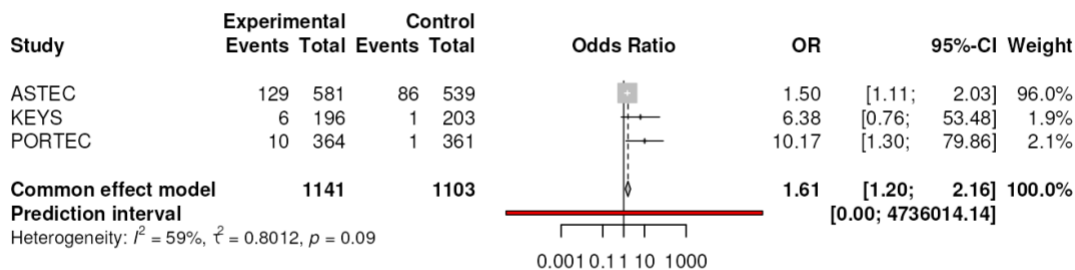
El grupo de mujeres que no recibieron RT tuvieron 3 veces menos probabilidad de presentar toxicidad severa aguda. OR 2.7 IC 95% (1.92-3.77).

Figura 5. Toxicidad aguda severa (grado 3 y 4).



El grupo de mujeres que no recibieron RT tuvieron 2 veces menos probabilidad de presentar toxicidad tardía aguda. OR 1.6 IC 95% (1.20-2.16).

Figura 6. Toxicidad tardía severa (grado 3 y 4)



Discusión

Combinando los hallazgos de varios ensayos clínicos y revisiones, podemos descartar incluso un beneficio muy pequeño de la radioterapia en la supervivencia general. Se ha demostrado también en diversos ensayos que la radioterapia externa adyuvante muestra una pequeña reducción de la recurrencia local aislada, sin un aumento en la supervivencia 18-22.

El aumento de la incontinencia urinaria y fecal después de la radioterapia de haz externo, son indicativos de una disminución de la función del piso pélvico ²⁷. Además, tomando en cuenta el efecto crónico de la radiación sobre el epitelio gastrointestinal, un estudio reciente ^{27,28} encontró que, además de la dosis en los parámetros relacionados con el esfínter anal, la dismotilidad colónica resulta en un tránsito colónico más rápido y la disminución de la distensibilidad rectal contribuyen a una disfunción rectal ²⁷⁻²⁸.

Nuestros resultados evidencian que las mujeres que recibieron radioterapia post operatoria tuvieron hasta 3.8 veces más toxicidad aguda, 2.6 veces más toxicidad tardía,

en comparación con las pacientes que no recibieron radioterapia adyuvante, estas tienen tres veces menos probabilidad de presentar toxicidad severa aguda (ver resultados).

En el estudio PORTEC 1, las tasas de complicaciones tardías a 5 años fueron del 26% en el grupo de radioterapia pélvica y del 4% en el grupo de control ($P < 0,0001$), y el 3% de los pacientes tratados tuvieron complicaciones graves ¹⁸.

En el estudio GOG 18, la mayoría de los pacientes tratados, experimentaron síntomas leves (el 63% experimentó efectos secundarios gastrointestinales de grado 1 o 2 y solo el 5% experimentó efectos secundarios gastrointestinales de grado 3 o 4) y se presentaron complicaciones graves como obstrucción intestinal de grado 3 o 4 frente a solo una del grupo de control. Dos mujeres del grupo de radioterapia murieron por complicaciones que implicaban una lesión intestinal que se pensó que estaba relacionada con la radiación. En el estudio Aalders ²¹, de los pacientes que recibieron braquiterapia se presentaron eventos tan serios como fístula recto vaginal, estenosis uretral o necrosis vesical relacionada con la radioterapia, que requirieron incluso una resección parcial de la vejiga.

Aunque se evidencia que la mortalidad por cáncer de endometrio o relacionada a su tratamiento no se ve influida por la radioterapia (ver figura 3 y 4), la presentación de toxicidad severa aguda fue tres veces menor en el grupo control que no recibieron radioterapia. OR 2.7 IC 95% (1.92-3.77). Este tipo de resultados justifican la afectación en la calidad de vida que se presenta en las mujeres con radioterapia adyuvante.

Según mencionan varios autores, la RTHE para el cáncer de endometrio, se asocia con síntomas urinarios e intestinales a largo plazo y un menor funcionamiento físico y funcional, incluso 15 años después del tratamiento. Por eso concluyen que, a pesar de su eficacia para reducir la recurrencia loco-regional, la radioterapia postoperatoria debe evitarse en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo bajo e intermedio ²⁶.

Dado que la mayoría de las recaídas ocurren en la cúpula vaginal, se inició el ensayo PORTEC-2 para evaluar la braquiterapia vaginal en comparación con la RT pélvica en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto.³⁶ La conclusión del ensayo PORTEC-2 fue que la BQT vaginal debería ser el tratamiento adyuvante para

pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto debido a la eficacia similar en comparación con la radioterapia pélvica, con menor toxicidad y mejor calidad de vida relacionada con la salud ^{36,37}. Sin embargo el estudio PORTEC-2 no fue incluido en el metaanálisis al no cumplir los criterios de inclusión, por lo tanto sus resultados no se ven reflejados en los resultados obtenidos.

Actualmente, se recomienda la evaluación de la clasificación molecular para todas las mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo ^{29,30} aunque algunos protocolos alientan a la realización de perfiles moleculares también en mujeres con cáncer de riesgo intermedio (alto),^{29,30} otros estudios muestran que esto no tiene implicaciones clínicamente relevantes. El 5%-10%, de las pruebas moleculares mostrarán mutación POLE, que se asocia con un pronóstico excelente y debería llevar a considerar la reducción de la terapia adyuvante tomando en cuenta la toxicidad y la afectación en la calidad de vida ^{26,29-34}.

En la actualidad se encuentra corriendo el estudio PORTEC-4a, estudio que nos brindará información de suma importancia para el manejo del CE, el cual es un estudio prospectivo, multicéntrico de fase III, dirigido por el Dutch Gynaecologic Oncology Group. Un total de 500 mujeres elegibles y evaluables con cáncer de endometrio endometriode de riesgo intermedio-alto serán asignadas aleatoriamente (2:1) al brazo experimental con tratamiento adyuvante basado en el perfil de riesgo integrado molecularmente: observación en caso de un perfil de riesgo favorable, braquiterapia vaginal en caso de riesgo intermedio y radioterapia pélvica en caso de un perfil de riesgo desfavorable; o al brazo estándar con braquiterapia vaginal adyuvante ³⁷. El criterio de valoración principal es la recurrencia vaginal. Los criterios de valoración secundarios son la supervivencia global y recurrencia a 5 años; el control vaginal (incluido el tratamiento de la recaída); la recurrencia pélvica y a distancia; los eventos adversos; los síntomas informados por la paciente y la calidad de vida relacionada con la salud; y los costos de atención médica relacionados con el cáncer de endometrio ³⁷; por lo tanto, con la obtención de estos resultados se dará una guía objetiva para el tratamiento de las pacientes.

Conclusiones

Múltiples ensayos aleatorizados han establecido que en el cáncer de endometrio en estadio I con factores de riesgo, la radioterapia pélvica externa adyuvante proporciona una reducción significativa de la recurrencia vaginal y pélvica. Sin embargo, no se ha observado ninguna ventaja en la supervivencia general y la radioterapia pélvica se asocia con toxicidades relacionadas con el tratamiento, predominantemente gastrointestinales.

La radioterapia post operatoria no tiene soporte científico para recomendarse como parte del tratamiento de rutina con el fin de mejorar la supervivencia de las mujeres con cáncer de endometrio temprano con riesgo intermedio de recurrencia.

La braquiterapia adyuvante de todas las pacientes con características de riesgo intermedio-alto todavía puede considerarse un sobretratamiento, ya que existen tratamientos de rescate efectivos para la recurrencia vaginal en pacientes que no fueron irradiadas previamente.

Los beneficios de la RT deben sopesarse frente a la toxicidad del tratamiento. Se debe informar a las pacientes sobre los beneficios y riesgos de la RT en la decisión de aplicarla para estadios de riesgo alto de recurrencia.

Es probable que al igual que en muchos centros oncológicos a nivel mundial, al no tener acceso a la realización completa de los estudios de biología molecular (POLE), se estén sobre tratando muchas pacientes, con todos los efectos secundarios que esto conlleva.

Implicaciones para la práctica

El ensayo PORTEC-4a es el primer ensayo aleatorizado que implementa el uso de factores moleculares para determinar el tratamiento adyuvante. El perfil de riesgo integrado molecular incluye tanto los grupos moleculares como otros factores de riesgo esenciales, como la invasión sustancial del espacio linfático-vascular, por lo tanto, se deben de esperar estos resultados para actualizar las recomendaciones de manejo en estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Ca Cancer Journal*. 2019 February; 69.
2. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER*. 2020 October; 31(1): p. 594-604.
3. Casey M Cosgrove, MD, David L Tritchler, ScD, David E Cohn, MD, David G Mutch, MD, Craig M Rush, BS, Heather A Lankes et al. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 January; 148(1).
4. Cosgrove CM, Tritchler DL, Cohn DE, Mutch DG, Rush CM, Lankes HA, Creasman WT, Miller DS, Ramirez NC, Geller MA, Powell MA, Backes FJ, Landrum LM, Timmers C, Suarez AA, Zaino RJ, Pearl ML, DiSilvestro PA, Lele SB, Goodfellow PJ. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2018 January; 148(1): p. 174-180.
5. Richard Li, Ashwin Shinde, Ernest Han, Stephen Lee, Sushil Beriwal, Matthew Harkenrider, Mitchell Kamrava, Yi-Jen Chen, Scott Glaser. A proposal for a new classification of “unfavorable risk criteria” in patients with stage I endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019 April; 29(1).
6. Lisa Vermij, Vincent Smit, Remi Nout & Tjalling Bosse. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020 January; 76(1).
7. Anne Sophie V M van den Heerik , Nanda Horeweg , Stephanie M de Boer, Tjalling Bosse, Carien L Creutzberg. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 OCTOBER; 31(1).

8. (E2C2) EoECC. National Cancer Institute. [Online].; 2022 [cited Octubre 2022]. Available from: HYPERLINK "https://epi.grants.cancer.gov/eecc/" https://epi.grants.cancer.gov/eecc/.
9. Incidencia 2017 al 2022. (2023, diciembre 15). Ministeriodesalud.go.cr. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia/incidencia-2017-al-2022?format=html>
10. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, D'Amico R, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Gribaudo S, Provencher D, Hanzen C, Kruitwagen RF, Smit VTHBM, Singh N, Do V, Lissoni A, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1273-1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X. Epub 2019 Jul 22.
11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2015; 117: 559–81.
12. Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr, et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 295–300.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1234–41.
14. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1742–50.

15. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266–71.
16. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H; Cochrane Gynaecological Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2007 Oct;18(10):1595-604.
17. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009–1015.
18. 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; 92:744–751. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048.
19. Fernández Chacón, D. (2021). Clasificación molecular del Carcinoma Endometrial: Un sistema de clasificación emergente con implicaciones pronósticas y predictivas significativas. <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/85510>
20. 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; 355:1404–1411.
21. Group AES, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373:137–146.
22. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980; 56:419–427.
23. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003916.
24. Wright JD, Margolis B, Hou JY, Burke WM, Tergas AI, Huang Y, Hu JC, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL. Overuse of external beam radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jul;215(1):75. e1-7.

25. 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; 51:1246–55.
26. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Kwon J. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):361-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.008. Epub 2006 May 2. PMID: 16631237.
27. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras B, van Putten WL, Creutzberg CL. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1692-700. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4590. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444867.
28. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, et al: Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22:70-83, 2010
29. Yeoh EK, Bartholomeusz DL, Holloway RH, et al: Disturbed colonic motility contributes to anorectal symptoms and dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:773-780, 2010.
30. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31:12-39, 2021.
31. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:860-877, 2022.
32. Harkenrider MM, Abu-Rustum N, Albuquerque K, et al: Radiation therapy for endometrial cancer: An American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 13: 41-65, 2023.
33. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al: Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 22:2865-2873, 2016.

34. Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, Lutgens LCHW, Jobsen JJ, Haverkort MAD, Mens JWM, Slot A, Wortman BG, de Boer SM, Stelloo E, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Smit VTHBM, Bosse T, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 20;41(27):4369-4380. doi: 10.1200/JCO.23.00062. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487144; PMCID: PMC10522107.
35. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62: 1385Y1389.
36. Wortman, B. G., Creutzberg, C. L., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C. H. W., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W. M., Slot, A., Kroese, M. C. S., van Triest, B., Nijman, H. W., Stelloo, E., Bosse, T., de Boer, S. M., van Putten, W. L. J., Smit, V. T. H. B. M., Nout, R. A., & PORTEC Study Group. (2018). Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *British Journal of Cancer*, 119(9), 1067–1074. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0310-8>
37. Van den Heerik, A. S. V. M., Horeweg, N., Nout, R. A., Lutgens, L. C. H. W., van der Steen-Banasik, E. M., Westerveld, G. H., van den Berg, H. A., Slot, A., Koppe, F. L. A., Kommos, S., Mens, J. W. M., Nowee, M. E., Bijmolt, S., Cibula, D., Stam, T. C., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Snyers, A., Hamann, M., Zwanenburg, A. G., ... Creutzberg, C. L. (2020). PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 30(12), 2002–2007. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>