



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

TITULO
***INVERSIÓN EN LA SECUENCIA DE ESQUEMA PORTEC 3
ADYUVANTE EN CANCER DE ENDOMETRIO DE ALTO RIESGO:
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
2017-2022***

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA
DR. GONZALO MIGUEL RODRIGUEZ RIVEROS

TUTOR PRINCIPAL
DR. JOSÉ ANTONIO BAHENA GONZÁLEZ
Médico adscrito de oncología medica unidad de ginecología



Ciudad Universitaria, CD. MX.

Marzo 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

<i>I. ANTECEDENTES</i>	<i>5</i>
<i>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	<i>15</i>
<i>III. PREGUNTA DE INVESTIGACION</i>	<i>17</i>
<i>IV. HIPOTESIS</i>	<i>17</i>
<i>V. JUSTIFICACION</i>	<i>17</i>
<i>VI. OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS</i>	<i>18</i>
<i>VII. METODOLOGÍA</i>	<i>19</i>
<i>VIII. ANALISIS ESTADISTICO</i>	<i>20</i>
<i>IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN</i>	<i>20</i>
<i>X. CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	<i>22</i>
<u><i>XI. RESULTADOS</i></u>	<i>22</i>
<i>XII. BIBLIOGRAFÍA</i>	<i>28</i>

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros por estos años de enseñanza que me han ayudado en mi crecimiento personal profesional, por haber dedicado una parte de su tiempo y esfuerzo en transmitir los conocimientos, experiencias y su propio estilo y formas de vida que con los años han adquirido.

A mis colegas pares en grado académico por la compañía, la amistad y los buenos momentos a lo largo de estos tres años de residencia. La experiencias y momentos vividos con el mas grande tesoro que una persona puede tener, ya que al final no son si no los recuerdos lo mas valioso que como seres humanos podemos llegar a poseer.

Por último, agradezco al doctor José Antonio Bahena González por su guía y orientación en este trabajo, así como todo el apoyo brindado en estos años de residencia.

I. ANTECEDENTES

El cáncer de endometrio en la actualidad tiene una prevalencia aproximada de 417,336 casos a nivel mundial representando en México el quinto lugar en incidencia siendo de los 65 a 75 años de edad la presentación en el mundo con una edad de inicio menor a la representada a nivel mundial teniendo una mediana de edad a los 55 años. (1)

El cáncer de endometrio se presenta de manera habitual en etapas tempranas hasta en un 67% con una sobrevida global estimada del 81% a 5 años. En la actualidad se estima que aproximadamente hasta un 15% de las pacientes entraría en la categoría de alto riesgo (histologías no endometrioides y estadios clínicos III) presentando una disminución dicha sobrevida global de aproximadamente del 46% . (1)

Se sabe que el cáncer de endometrio tiene una asociación directa con los estilos de vida como lo es la obesidad hasta en un 50 %, edades mayores (55 años), ciertas etnias, exposición endógena o exógena a los estrógenos, así como alteraciones en la ovulación, la exposición de manera constante a ciertos fármacos como tamoxifeno y no menos importante la asociación genética como el síndrome autosómico dominante de Lynch. 1 (1)(2)

La presentación, así como desenlaces oncológicos guardan una relación importante con el estado socioeconómico. El bajo nivel escolar se asocia con mayor presentación de estadios clínicos II-IV principalmente en pacientes entre los 50 y 74 años no siendo relevante en edades menores. (1)(3)

Para su estudio y tratamiento históricamente el cáncer de endometrio se clasificaba en tipo I y tipo II en relación con la histología, exposición a andrógenos e inmunohistoquímica siendo esta la clasificación establecida por el Dr Bockham. (1)

Actualmente esto ha evolucionado hasta tener la clasificación actual que consta de 4 tipos: POLE, IMS (inestabilidad micro satélite), bajo numero de copias y alto numero de copias con prevaencias del 6%, 30%, 65% y 26% respectivamente cada uno con diferentes características y pronostico las cuales se exponen en la tabla 1.1. (1)

Sub tipo	POLE	IMS	Bajo numero de copias	Alto numero de copias
Sinónimos	POLE-mutado	MMRd	P53wt, MMS, perfil no especifico	P53abn
Mutaciones	POLE 100 % CSDM1 100% PTEN 94%	PTEN 88% PIK3CA 54% ARID1A 37%	PTEN 77% PIK3CA 53% CTNNB1 52%	TP53 92% PIK3CA 47% FBXW7 22%
Histología	Edometroide grado 3	Endometroide grado 3 con infiltración lino vascular	Endometroide grado 1-2 con diferenciación escamosa y receptores hormonales positivos	Seroso grado 3 con infiltración lino vascular y atipla nuclear
Características clínicas	Jovenes, IMC bajo , diagnostico en etapas temprans	IMC alto asociado a síndrome de Lynch en un 2%	IMC alto	IMC bajo, con diagnostico en etapas avanzadas
Pronostico	Excelente	Intermedio	Cualquiera	Pobre
Test diagnóstico	Secuenciacion de DNA	IMS, MMR-IHQ		P53-IHQ

1. Vicky Makker, Helen MacKay, Isabelle Ray-Coquard, Douglas A. Levine, Shannon N. Westin, Daisuke Aoki, Ana Oaknin. Endometrial cancer. NATURE REVIEW DISEASE PRIMERS. (2021)7:88

La estadificación ha cambiado de ser meramente clínica y por estudios de imagen a ser desde 1988 quirúrgica por el comité de ginecología oncológica (FIGO) siendo la histerectomía mas salpingo ooforectomia bilateral con remoción de anexos dejando la linfadecnectomía pélvica bilateral y para aórtica en pacientes de alto riesgo definidos por histologías no endometroide tumores poco diferenciados G3 o invasión del miometro mayor del 50%. (4)

El tratamiento quirúrgico de elección actualmente en la histerectomía con salpingo ooforectomia bilateral sin resección de la cúpula vaginal. Evidencia basada el estudio de Signorelli (5). No encontrando diferencias significativas en relación con

la cirugía extra facial. Donde la omentectomía forma parte del tratamiento quirúrgico en histologías no endometrioides con omisión de la misma en histologías de células claras y endometroide. (6,7)

La linfadenectomía durante muchos años ha sido un tema de debate. Las guías actuales no recomiendan su uso en pacientes de bajo riesgo prefiriendo el ganglio centinela con desenlaces oncológicos no inferiores y menor morbilidad asociado a la linfadenectomía sistemática.(8–10)

La linfadenectomía pélvica bilateral esta indicada en pacientes de riesgo intermedio-alto en relación con los estudios de imagen y los resultados de la biopsia inicial demostrando beneficios en supervivencia libre de recurrencia. (11–13)

Aun contamos con información pendiente de los estudios STATEC en la correlación del tratamiento adyuvante y la linfadenectomía así como del estudio ENGOT-EN2-DGCG trial (NCT01244789) que quizás arrojen mayor luz sobre dicho tema. (14)

La radioterapia como tratamiento adyuvante esta establecida por los estudios PORTEC I y PORTEC II en estadios clínicos I-II de alto riesgo como los son pacientes con edad mayor de 60 años, invasión miometrial mayor del 50% y grado histológico 3 teniendo con impacto en la disminución del riesgo de recurrencias principalmente locales (vaginales) a 15 y 10 años respectivamente del 4-6 %.(15,16)

En el estudio GOG-249 en pacientes con estadios clínicos I-II con factores de riesgo definidos como edad mayor de 50 años y 2 factores de riesgo o 18 años con 3 factores de riesgo con infiltración linfovascular, invasión miometrial mayor del 50% grado histológicos 1 y 2 ambos estudios no se incluyeron histologías no endometrioides (5). En ambos estudios los riesgo de falla a distancia fueron de un 20-30%. (17)

El estudio GOG 258 un estudio fase 3 aleatorizado en donde se aleatorizaron pacientes mayores de 18 años con estadios clínicos III y IVA según FIGO 2009 con diagnóstico de cáncer de endometrio endometroide, estadios clínicos I y II que fueran de células claras, serosos o peritoneales o cualquier otra histología no endometroide a recibir el tratamiento estándar establecido por el estudio PORTEC en le brazo A y tratamiento únicamente con quimioterapia (carboplatino AUC 5-6 y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 días por 6 ciclos) teniendo como objetivo evaluar la supervivencia libre de recurrencia, así como las toxicidades en ambos grupos. Dando como resultados una población total de 813 pacientes (370 en el grupo de quimioterapia mas radioterapia concomitante y 366 en el grupo de quimioterapia sola) con una supervivencia libre de recurrencia de 59% grupo de quimioterapias mas radioterapia concomitante y de 58 en el grupo de quimioterapia sola con un HR e 0.90 sin identificarse un subgrupo de mayor beneficio con un tratamiento u otro. Cabe resaltar en el análisis de toxicidad se mostro mayor porcentaje de la misma en el grupo de quimioterapia sola contra el grupo de quimioterapia mas radioterapia concomitante siendo estas G 3, 4 y 5 (63% y 58 % respectivamente) siendo grado

4 o mayores 30 y 14% respectivamente siendo mayores en el grupo de quimioterapia sola (hematológicas). (18)

El tratamiento adyuvante esta definido por los factores de riesgo clasificando el cáncer de endometrio en: bajo riesgo (estadio clínico I, grado 1-2 sin invasión o invasión superficial menos del 50% del miometrio), intermedio (estadios clínicos II, grado 1-2 con invasión del miometrio < del 50%) y alto riesgo (estadios clínicos III, histologías no endometroides, invasión del miometrio mayor del 50%, infiltración linfovascular). (19)

Las actuales guías ESGO / ESTRO / ESP en su última edición en 2020 establecen la clasificación del riesgo en relación con la presencia de factores de riesgo según la histológica, grados clínicos y factores patológicos, así como el perfil molecular guiando el tratamiento y pronostico de los pacientes expresado en la siguiente tabla 2. (19)

Grupo de riesgo	Clasificación molecular desconocida	Clasificación molecular conocida
Bajo	1. EC IA endometroides, bajo grado, ILVS negativa o focal	1. EC I-II POLEmut, carcinoma Endometrial sin enfermedad residual. 2. EC IA MMRd/NSMP carcinoma Endometrial, bajo grado, ILVS negativa

Grupo de riesgo	Clasificación molecular desconocida	Clasificación molecular conocida
Intermedio	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC IB endometroide, bajo grado, ILVS negativo o focal 2. EC IA endometroide, alto grado, ILVS negativa o focal 3. EC IA no endometroide con invasión al miometrio menor del 50% 	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC IB MMRd/NSMP carcinoma endometroide, bajo grado, ILVS negativa o focal. 2. EC IA MMRd/NSMP carcinoma endometroide, alto grado, ILVS negativa o focal. 3. EC IA p53abn e histologías no endometrioides, con invasión miometrial menor del 50%
Alto-intermedio	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC I endometroide con ILVS positiva independientemente del grado de invasión al miometrio o el grado histológico 2. EC IB endometroide alto grado independiente del estado de ILVS 3. EC II 	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC I MMRd/NSMP carcinoma endometroide con extensa ILVS independiente del grado histológico o la invasión al miometrio 2. EC IB MMRd/NSMP carcinoma endometroide alto grado independientemente de la ILVS 3. EC II MMRd/NSMP carcinoma endometroide
Alto	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC III-IVA sin enfermedad residual 2. EC I-IVA histología no endometroide con invasión al miometrio mayor del 50% sin enfermedad residual 	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC III-IVA MMRd/NSMP carcinoma endometroide sin enfermedad residual. 2. EC I-IVA p53abn carcinoma endometroide con invasión al miometrio mayor del 50% sin enfermedad residual 3. EC I-IVA MMRd/NSMP histologías no endometrioides sin enfermedad residual
Avanzado	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC III-IVA con enfermedad residual 2. EC IV B 	<ol style="list-style-type: none"> 1. EC III-IVA con enfermedad residual de cualquier sub tipo molecular. 2. EC IVB con cualquier sub tipo molecular.

Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, Ignace Vergote, David Cibula, Et All. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230.(19)

En las actuales guías ESGO / ESTRO / ESP el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo alto involucra ambos grupos de la tabla 2 en donde riesgo alto-intermedio y alto se combinan en un solo grupo con base en la evidencia del

estudio PORTEC 3, GOG 258 y GOG 249 en donde la combinación del esquema quimioterapia mas radioterapia concomitante con posterior secuenciación a quimioterapia con esquema dual según el esquema de tratamiento establecido en el estudio PORTEC 3 tiene beneficio en el siguiente grupo de pacientes: estadio clínico III histologías endometrioides, cualquier histológica no endometroide, sin aun tener suficiente evidencia para el desescalamiento de tratamiento en este grupo de pacientes en relación con perfil molecular (Aun pendiente evidencia por estudio PORTEC-4). (19)

El tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo es el actual esquema realizado en el estudio PORTEC 3 estudio fase III etiqueta abierta realizado en 103 centros teniendo como criterios de inclusión pacientes con estadio clínico IA endometroide, estadio clínico IB endometroide grado 3, estadio clínico II endometroide, estadio clínico IIIA-IIIB (Considerados por ILVS extensa en parámetros como IIIB y extensión a ovarios así como trompas o ambos como IIIA), estadio clínico IIIC endometrioides o histologías serosas, células claras o mixtas excluyendo carcinosarcomas. Los estadios clínicos tempranos debían tener factores de riesgo establecidos como ILVS extensa o invasión del miometrio mayor del 50%. (20)

En el estudio se exploraron como objetivos primarios la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de falla (SLF). Definiendo como supervivencia global desde el día de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y la de falla como recurrencia de la enfermedad o muerte relacionada con cáncer de endometrio

o el tratamiento recibido. Como objetivos secundarios fue valorar la recurrencia vaginal, pélvica o a distancia, toxicidad relacionada con el tratamiento y calidad de vida. (20)

Ambos grupos se les dio el tratamiento estándar comprendido por radioterapia de haz externa a la pelvis por sus siglas en ingles (SBRT) a dosis total de 45- 48.6 Gy con dosis por fracción de 1.8 Gy 5 días a la semana teniendo como campo de radiación a tercios proximal vaginal, parámetros, ganglios iliacos comunes con extensión de L5-S1 con extensión ganglios peri aórticos, para aórticos. En caso de ser candidato a braquiterapia se calculó una dosis total de 14 Gy en dosis de 2 Gy por fracción. El tratamiento debía iniciar de 4-6 semanas posterior a la cirugía idealmente y no mayor a 8 semanas sin durar mas de 50 días el tratamiento con radioterapia sola. (20)

En el grupo de quimioterapia con radioterapia concomitante 2 ciclos con cisplatino a dosis de 50 mg/m² en la primera y cuarta semana seguidos de carboplatino a AUC de 5 y paclitaxel dosis de 175 mg/m² cada 21 días, esquema tomado del estudio RTOG-9708. La quimioterapia se iniciaba con un intervalo de 3 semanas posterior a la finalización de radioterapia con quimioterapia concomitante.

(20)

Como resultados desde noviembre del 2006 a diciembre del 2013 se obtuvo una muestra final de 660 paciente con un seguimiento de 60 meses (60-60.07 meses) ambos grupos se aleatorizó 1 a 1 sin diferencias significativas en los diferentes grupos (edad, histología, estadio clínico, grado de ILVS, invasión al

miometrio, comorbilidades asociadas y estado funcional). En el grupo de quimioterapia mas radioterapia concomitante se completaron en el 92% de los pacientes con reducción de dosis en un 2% y en el 79% de los pacientes en la fase de quimioterapia secuencial siendo solo el 71% de los pacientes que completaron los 4 ciclos de carboplatino-paclitaxel con reducción de dosis 11-15% respectivamente y discontinuación en el 18% (9% por toxicidad, 6% por progresión siendo el restante por otras causas). (20)

En el análisis a 5 años, la supervivencia global fue de 81.4% con quimioterapia mas radioterapia de manera concomitante contra 76.1% con radioterapia únicamente (HR 0.70, P=0.034) y supervivencia libre de falla a 5 años de 76.5% y 69.1 % respectivamente (HR 0.70, P=0.016). En el subgrupo de pacientes con estadio clínico III la sobrevida global a 5 años fue de 78.5% con quimioterapia mas radioterapia concomitante contra 68.5% con radioterapia como único tratamiento (HR 0.63, P=0.043) siendo en la sobrevida libre de falla a 5 años del 70.9% y 58.4% respectivamente (HR 0.61, P=0.01) (20)

El porcentaje de recurrencia vaginal fue de 1%, pélvicos 4.9% y ha distancia 22%. Las toxicidades grado 2 se presentaron en el 93% de las cual fueron en su mayoría neuropata periférica (25% G2 y G3 7%) y grado 3 hasta el 60% siendo en su mayoría toxicidades hematológicas (Neutropenia 20%, leucopenia 23%, linfopenia 33%, anemia 8% y trombocitopenia 5%). (20)

En este estudio no se realizó cálculos con el poder estadístico en relación con la calidad de vida y las toxicidades siendo analizado posteriormente. La evaluación de la calidad de vida se realizó a los 6,12,18 y 24 meses con el cuestionario de calidad QLQ-C30 y las escalas CX24. Los síntomas mayormente referidos por los pacientes fueron: 52% entumecimiento y hormigueo, dolor muscular en un 37%, fatiga 31%, debilidad en piernas y brazos 36%, así como alopecia en el 44%. En la evaluación estos pacientes regresaron a su estado basal. Dando como resultado disminución en el estado funcional y calidad de vida los cuales recuperaron rápidamente en el periodo de los 12 y 24 meses posteriores al tratamiento. (21)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de endometrio actualmente es una de las 5 neoplasias de mayor incidencia en mujeres en nuestro país en donde se reportan presentación en etapas tempranas y localmente avanzadas similares al resto del mundo correspondiendo a más del 60% de estas siendo el tratamiento estándar la cirugía, agregándose el tratamiento con quimioterapia y quimioterapia más radioterapia de manera concomitante en paciente de alto riesgo.

El esquema utilizado en el estudio PORTEC 3 es el tratamiento de elección adyuvante pacientes de alto riesgo caracterizados por histologías de mal pronóstico y estadios clínicos III. Esta recomendación tiene nivel IA según guías ESGO el cual desde su publicación en el 2018 ha mostrado beneficios en supervivencia global, libre de recurrencia.

No obstante, una de las observaciones mas importante a dicho estudio es la presencia de toxicidades asociadas al dicho tratamiento siendo hasta del 60% grado 3 siendo unas de las principales hematológicas y neuropatía con requerimientos de ajustes de dosis sin aparente impacto en los desenlaces oncológicos.

En el contexto actual de nuestro país donde un 30% de la población son portadores de enfermedades crónico-degenerativas como lo son la Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, la presencia de complicaciones como lo son la neuropatía, daño renal, así como la alta prevalencia de patología de origen hepático como lo es la esteatosis hepática (23), entre otras vuelve a nuestra población mas susceptible a suspensión de tratamientos asociado a toxicidades.

Así mismo el acceso limitado en ciertas zonas del país a tratamientos como lo son la radioterapia y la braquiterapia de manera oportuna vuelve necesaria la búsqueda de secuencias de tratamiento eficaces y con desenlaces oncológicos no inferiores a los esquemas ya establecidos.

Actualmente el estudio PORTEC 3 cuenta con revisión sobre el perfil de toxicidad asociado con la calidad de vida de los pacientes que recibieron dicho esquema en donde a pesar de que dicha revisión no fue realiza con el poder estadístico pareciera apreciarse inicialmente un deterioro funcional con recuperación de este entre los 12 y 24 meses sin existir una correlación directa entre el mismo, la reducción de dosis o la suspensión del mismo en dicho estudio.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual es el perfil de toxicidad y la supervivencia libre de recurrencia del esquema de tratamiento invertido en el estudio PORTEC 3 como tratamiento adyuvante en pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de endometrio de alto riesgo?

IV. HIPOTESIS

La inversión del esquema de tratamiento invertido en el estudio PORTEC 3 adyuvante en cáncer de endometrio de alto riesgo presenta un menor porcentaje de toxicidades que el esquema original de tratamiento sin impactar en la sobrevida libre de recurrencia.

V. JUSTIFICACION

En la actualidad el esquema establecido en el estudio PORTEC 3 es el esquema de elección en el tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio de alto riesgo ofreciendo beneficios en supervivencia global y libre de recurrencia a expensas de un alto porcentaje de toxicidad.

Actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología la inversión del esquema original del PORTEC 3 ha sido una practica recurrente dada la alta tasa de pacientes con enfermedades crónico degenerativas y el alto porcentaje de toxicidades del esquema original y la alta demanda de radioterapia con personal y tiempos de atención limitados, sin encontrar aun en la actualidad ningún estudio que valore

dicho resultados de manera objetiva ni la relación de dichas toxicidades con las características particulares de nuestra población.

Este estudio busca determinar de manera retrospectiva la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología con respecto a estos aspectos y un panorama inicial en los desenlaces oncológicos alcanzados hasta el momento.

VI. OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

Objetivo general:

Describir el porcentaje toxicidad según el CTCAE versión 4 en paciente tratadas con el esquema de tratamiento invertido en el estudio PORTEC 3 (quimioterapia con posterior secuenciación a quimioterapia más radioterapia concomitante) en paciente de alto riesgo con cáncer de endometrio en (Estadios clínicos III e histológicas no endometrioides)

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la supervivencia libre de recurrencia a 2 años
2. Conocer porcentajes de ajuste de dosis asociado a toxicidades
3. Conocer porcentaje de discontinuación de tratamiento asociado a toxicidades
4. Frecuencia de principales toxicidades
5. Evaluar la asociación de enfermedades crónico-degenerativas (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, elevación de transaminasas (TGO y TGP) con el porcentaje de ajuste de dosis, discontinuación del tratamiento y la supervivencia libre de recurrencia a 2 años.

VII. METODOLOGÍA

Se trata de un análisis retrospectivo y descriptivo de los resultados del tratamiento adyuvante con el esquema de tratamiento del estudio PORTEC 3 invertido en pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2017 a diciembre del 2021.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo descriptivo, se tomarán los datos expresados en el expediente clínico del Instituto Nacional de Cancerología en relación con la dosis prescritas de tratamiento tanto como en radioterapia como quimioterapia en ambas fase (tratamiento con quimioterapia inicial y posterior quimioterapia mas radioterapia). Las variables como Diabetes Mellitus serán en relación con las guías de la ADA 2022 y las guías Americanas del 2018 para hipertensión arterial sistémica y la presenciad de elevación de transaminasas serán consideradas las que se presentaron antes del inicio del tratamiento. La recurrencia debió ser valorada por estudio de imagen tomográfica, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones categorizándose como recurrencia o no de la enfermedad. En cuanto al perfil de toxicidad se tomarán cuenta con el CTACA versión 4 por el tiempo en el que fueron valoradas dichas pacientes.

POBLACION DE ESTUDIO

1. Mujeres con edad igual o mayor a 18 años

2. Cáncer de endometrio con EC III histologías endometrioides, cualquier estadio clínico con histologías adversas (Endometroide grado 3, no endometrioides incluidas carcinosarcoma)

3. ECOG 0-1

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomaron pacientes registrados en el Instituto Nacional de Cancerología del 1 de enero del 2017 al 30 de junio del 2022

VIII. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables descriptivas se resumirán como porcentajes y con fines descriptivos las variables categorías serán sumadas a maneras de frecuencias y porcentajes.

IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Cáncer de endometrio confirmado por patología (ya sea en revisión de laminillas o por reporte de patología)

2. Tratamiento quirúrgico con histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral extra facial con muestreo ganglionar o con linfadenectomía pélvica bilateral y para aórtica (En caso de ser necesaria)

3. Riesgo alto de la clasificación por grupos de riesgo de ESGO-ESTRO-ESP con clasificación molecular desconocida (EC III-IV, sin enfermedad residual; EC IB-IVA no endometrioide, sin residual)

4. Histologías no endometriodes según la clasificación del carcinoma endometrial OMS 2003 (seroso, carcinosarcoma, células claras, mucinoso, células transicionales , mixto, indiferenciado, endometroide con diferenciación escamosa)

5. Haber recibido indicación de tratamiento adyuvante según el esquema de tratamiento en el estudio PORTEC 3, quimioterapia más radioterapia secuencial o quimioterapia únicamente.

6. Haber iniciado con la fase de quimioterapia adyuvante

7. El esquema de tratamiento debió se llevado a cabo en las instalaciones el Instituto Nacional de Cancerología.

8. Las dosis de tratamiento deberán estar registradas en el expediente electrónico

CRITERIOS DE EXLCUSIÓN

1. Pacientes con segundas neoplasias

2. No haber realizado linfadenectomía pélvica bilateral y para aórtica en caso de factores de riesgo (infiltración del miometrio mayor del 50%, histologías no endometriodes, estudios de imagen sugestivos de actividad ganglionar, estudio transoperatorio positivo, tumores mayores de 2 cm).

3. Sarcomas uterinos

4. Terapias de remplazo hormonal

5. Reacciones alergias G3 que discontinuaran el tratamiento por dicha causa

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Reacciones infusionales grado 3 y 4 que impidieran continuar con esquema de quimioterapia
2. Rechazar tratamiento con quimioterapia

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio será realizado con las consideraciones éticas del manejo de la información confidencial del expediente clínico electrónico establecidas por la norma oficial mexicana 024.

XI. RESULTADOS

Desde el primero de enero del 2017 hasta el 30 de junio del 2022 se revisaron 78 pacientes las cuales fueron valoradas en la unidad funcional de ginecología por un especialista en radio oncología, oncología médica y el servicio de ginecología oncológica y las cuales fueron llevadas a cirugía oncológica o cirugía de re-estadificación. El 28% de las pacientes fueron tratadas con la inversión del esquema usado en el estudio PORTEC 3 y 60% con esquema de quimioterapia a base de carboplatino más paclitaxel 4 ciclos más radioterapia secuencial. El 12% restante fueron tratadas con esquema de dupletes de quimioterapia únicamente o esquemas que incluían combinación dupletes 4 ciclos de carboplatino más paclitaxel y radioterapia concomitante con cisplatinos más braquiterapia. De la población general 64% recibieron tratamiento complementario con braquiterapia.

Características generales de la población			
Edad del diagnóstico (media)	58.3 años	Índice de masa corporal (media)	28-1 Kg/m ²
Estado funcional	Porcentaje de pacientes	Comorbilidades	Porcentaje de pacientes
ECOG 0	48 (62.3%)	Obesidad	28 (36.4%)
ECOG 1	27 (35.1%)	Diabetes Mellitus	11 (14.3%)
ECOG 2	2 (2.6%)	Hipertensión Arterial	22 (28.6%)
Sitio de cirugía	Porcentaje de pacientes	Anemia	28 (36.4%)
INCan	63 (81.8%)	Hipoalbuminemia	13 (16.9%)
Otro	14 (18.2%)	Hipertransaminasemia	8 (10.4%)
Tabla con las características de toda la población: INCam : Instituto Nacional de Cancerología			

El 74% de las pacientes recibieron 4 ciclos de tratamiento a base de carboplatino paclitaxel, 10.4% de los pacientes recibieron menos de 4 ciclos y el 15.6% mas de 4 ciclos de quimioterapia. Con una mediana de inicio de tratamiento sistémico con quimioterapia de 8 semanas.

La mediana de edad de estas pacientes fue de 58 años, de las cuales el 42.9% tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus como comórbidos, el 27.3% tenían alteraciones de la función hepática (hipoalbuminemia e hipertransaminasemia), el 36.4% tenían anemia y el 36.4% tenían obesidad.

El 92.2% de los pacientes fueron llevados a histerectomía más salpingooforectomia, disección ganglionar pélvica y paraaortica realizándose en el 81.8% de los pacientes el procedimiento quirúrgico dentro del Instituto Nacional de Cancerología. El 42.9% de los pacientes presentaban histologías no endometrioides y el 45.5% de los pacientes tenían estados clínicos I y II, con factores de riesgo: invasión miometrial mayor del 50% en el 57.1% y 75.3% presentaban invasión linfovascular.

Factores de riesgo patológicos y quirurgicos			
Invasión miometrial mayor del 50%	Porcentaje de pacientes	Cosecha ganglionar	Numero de ganglios
Si	44 (57.1%)	Ganglios pelvicos	17.2 (0-35)
No	29 (37.7%)	Ganglios paraaorticos	9.9 (0-31)
Desconocido	4 (5.2%)	Datos del abordaje quirúrgico fuera del INCan	
Invasión linfovascular	Porcentaje de pacientes	Cirugía inicial fuera del INCan	Porcentaje de pacientes
Si	58 (75.3%)	Estadificadora completa	0 (0%)
No	16 (20.8%)	Cirugía incompleta	14 (100%)
Desconocido	3 (3.9%)	Intervalo para cirugía complementaria	13 (4-17)
Datos generales sobre el abordaje quirurgico previo y la patologia posquirurgica: INCan: Instituto Nacional de Cancerologia			

La mayoría de las pacientes contaban con un buen estado funcional, encontrándose en el 97.4% con ECOG 0-1.

Las características generales de la población se resumen en las siguientes tablas.

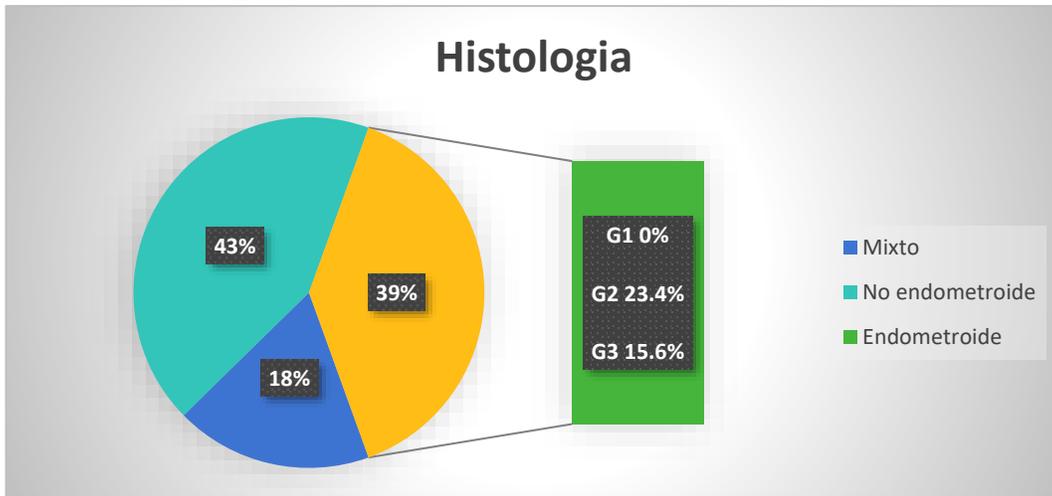


Figura 2: Porcentaje de distribución por histología. G.- Grado histológico

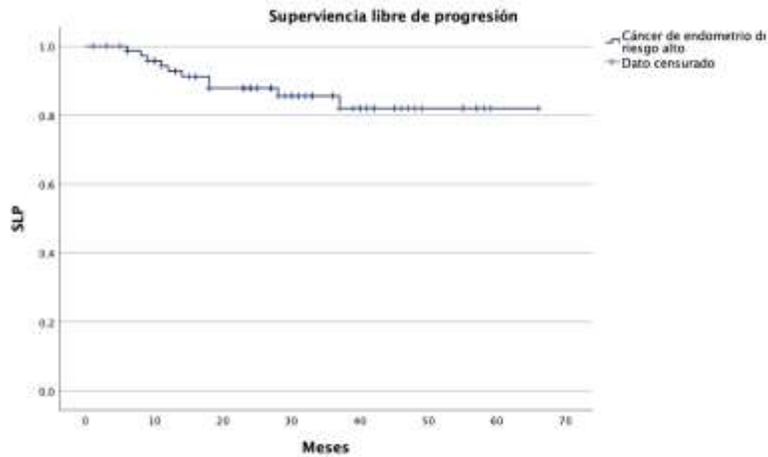
Etapa clínica Figo 2018	
EC I-II	35 (45.5%)
EC IIIA-IIIB	9 (11.7%)
EC IIIC1	6 (7.8%)
EC IIIC2	23 (29.9%)
EC IV	4 (5.2%)

Figura 1: Porcentaje por estadio clínico. EC: Estadio clínico

Tipo de cirugía	
Histerectomía y salpingooforectomía bilateral sin disección ganglionar	3 (3.9%)
Histerectomía y salpingooforectomía bilateral con disección ganglionar	3 (3.9%)
Histerectomía y salpingooforectomía bilateral con disección paraaortica	71 (92.2%)

Figura 3: Distribución por porcentajes en relación con el procedimiento quirúrgico realizado

Al momento de termino de la revisión de los estudios la supervivencia global no alcanzo la media de eventos para el grupo de pacientes obteniendo una supervivencia libre de progresion del 82% en toda la poblacion a 60 meseses en la relacion de los tres esquemas de tratamiento: Esquema invertido estudio PORTEC 3, quimioterapia mas radioterapia seccuencial y unicamente quimioterapia.



Curva de supervivencia libre de progresión: SLP: Supervivencia libre de progresión

El ajuste de tratamiento en los tres esquemas de tratamiento el intervalo de ajuste de tratamiento entre el primer ciclo y el cuarto ciclo vario del 3.9% al 6.5% siendo predominante en el cuarto y el primer ciclo de tratamiento sin abandonos del tratamiento por toxicidades.

Ciclos de tratamiento completados de carboplatino paclitaxel		Ajuste de dosis de quimioterapia por ciclo de tratamiento de carboplatino / Paclitaxel	
Ciclos de quimioterapia	Porcentaje de pacientes	Ciclo de tratamiento	Porcentaje de ajuste
1	1 (1.3%)	Ciclo 1	5 (6.5%)
2	2 (2.6%)	Ciclo 2	4 (5.2%)
3	5 (6.5%)	Ciclo 3	3 (3.9%)
4	57 (74.0%)	Ciclo 4	5 (6.5%)
5	2 (2.6%)	Ciclo 5	0 (0%)
6	9 (11.7%)	Ciclo 6	0 (0%)
7	1 (1.3%)	Ciclo 7	0 (0%)

Las principales 4 toxicidades no hematológicas reportados fueron: Neurooptia (Grado 1-2 del 75.3% y grado 3-4 del 2.6%), fatiga (Grado1-2 57.1% y grado 3-4 1.3%), nausea (Grado 1-2 29.9% sin toxicidades grado 3-4) y diarrea (Grado 1-2 29.9% sin toxicidades grado 3-4). Las principales toxicidades hematológicas fueron: Anemia

(Grado 1-2 72.7% y grado 3-4 5.2%), Neutropenia (Grado 1-2 71.4% y grado 3-4 18.2%) y trombocitopenia (Grado 1-2 24.7%, sin toxicidades grado 3-4). No se asociaron muertes asociadas al tratamiento.

CONCLUSIONES

La relación entre edades y comorbilidades en esta población es similar a la reportada en los estudios PORTEC 3, GOG 258 siendo esta población la que mayor porcentaje de histologías no endometrioides tiene. La mediana de sobrevida libre de progresión en este estudio sobrepasa la previamente vista en los estudios mencionados sin haber alcanzado una media de eventos en la supervivencia global. La re evaluación quirúrgica y la cosecha ganglionar son elementos poco explorados en estudios previos no conociendo su impacto en relación con esta población de cancer de endometrio de alto riesgo.

El perfil de toxicidad asociado al tratamiento fue mayor al reportado en el estudio PORTEC 3 siendo importantes la anemia, neutropenia y la neuropatía, no obstante no se encontró abandono del tratamiento a pesar de dichas toxicidades siendo estas grado 3 y 4 un porcentaje de las mismas, siendo mínimo el ajuste de tratamiento entre ciclos a pesar del alto perfil de toxicidades. Así mismo no se asociaron a muertes por tratamiento en esta población.

DISCUSION

Actualmente el tratamiento adyuvante en el cáncer de endometrio la quimioterapia más radioterapia concomitante de acuerdo con lo reportado por el estudio PORTEC 3 se considera como el estándar de tratamiento en pacientes de alto riesgo. En este

estudio el cual inicio la revisión de pacientes a partir del 2017 en donde aún no se encontraban los datos finales de supervivencia global, por lo cual no fue el esquema de tratamiento usado en la mayoría de estas paciente siendo en más del 50% el tratamiento con quimioterapia más radioterapia secuencial apreciando en un porcentaje pequeño de paciente las que recibieron más de 4 ciclos de tratamiento con carboplatino más paclitaxel no conociendo realmente el impacto de este manejo.

En lo reportado por el estudio PORTEC 3 una de las principales limitantes del tratamiento era el perfil de toxicidad reportado en el estudio, siendo solo el 71% de las pacientes que completaron en el tratamiento con quimioterapia con discontinuación de manera global del tratamiento del 18% siendo 9% asociado a toxicidades. La supervivencia global reportado a 5 años, fue del 81.4% con quimioterapia más radioterapia de manera concomitante contra 76.1% con radioterapia únicamente (HR 0.70, P=0.034) y supervivencia libre de falla a 5 años de 76.5% y 69.1 % respectivamente (HR 0.70, P=0.016). Siendo el grupo de mayor beneficio en EC III. En esta revisión encontramos un porcentaje mayor de supervivencia global siendo no alcanzada por lo visto en esta revision, observando una diferencia en la supervivencia libre de progresión con tendencia a ser superior a lo reportado por la literatura.

En este estudio de revisión encontramos un porcentaje importante de pacientes con histologías no endometrioides en su mayoría en etapas tempranas de la enfermedad lo cual difiere a la literatura actual siendo en esta revisión mayor del 40%.

Cabe mencionar que el hecho de ser un estudio retrospectivo y no tener una comparación entre estos tres esquemas visto con heterogeneidad en la población hacen tomar con cautela estos resultados y abren la necesidad de realizar estudios prospectivos para establecer una relación estadísticamente significativa.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
2. Park AB, Darcy KM, Tian C, Casablanca Y, Schinkel JK, Enewold L, et al. Racial disparities in survival among women with endometrial cancer in an equal access system. *Gynecologic Oncology*. 2021 Oct;163(1):125–9.
3. Svanvik T, Marcickiewicz J, Sundfeldt K, Holmberg E, Strömberg U. Sociodemographic disparities in stage-specific incidences of endometrial cancer: a registry-based study in West Sweden, 1995–2016. *Acta Oncologica*. 2019 Jun 3;58(6):845–51.
4. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):45–60.
5. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage i endometrial cancer: Results from the ILIADe randomized study. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 Dec;16(12):3431–41.
6. Kaban A, Topuz S, Erdem B, Sozen H, Numanoglu C, Salihoğlu Y. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2018;83(5):482–6.
7. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, Seong SJ, Ku J, Park H, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Oct 18;22(11):3695–700.
8. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2019 Jun;153(3):676–83.
9. Zuo J, Wu LY, Cheng M, Bai P, Lei CZ, Li N, et al. Comparison Study of Laparoscopic Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Carcinoma Using Carbon Nanoparticles and Lymphatic Pathway Verification. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019 Sep;26(6):1125–32.
10. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 May;27(4):938-945.e2.

11. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035–41.
12. AlHilli MM, Mariani A. The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2013 Apr 15;18(2):193–9.
13. Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT, et al. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecologic Oncology*. 2021 Mar;160(3):817–26.
14. Emons G. Comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with apparently early stage uterine serous carcinoma - an anachronism? *J Gynecol Oncol*. 2020;31(5):e76.
15. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM, et al. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2011 Nov;81(4):e631–8.
16. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, 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. *British Journal of Cancer*. 2018 Oct 25;119(9):1067–74.
17. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1810–8.
18. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2317–26.
19. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021 Jan;31(1):12–39.
20. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 Mar;19(3):295–309.
21. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Aug;17(8):1114–26.