

# Câncer do Endométrio: Tratamento Adjuvante Pélvico apenas com Radioterapia Externa após Cirurgia sem Linfadenectomia

## *Endometrial Cancer: Pelvic Control with only External Beam Radiotherapy Following Surgery Without Lymphnode Dissection*

Sergio Luiz Faria(\*) e Robson Ferrigno(+)

### Resumo

A incidência mediana de câncer endometrial no Brasil é de 6 casos novos/cem mil mulheres/ano. A radioterapia tem sido usada como tratamento adjuvante pré ou pós cirurgia, com ou sem braquiterapia. Há consenso de que os casos estadiados como II e III pela FIGO recebam irradiação pélvica, com ou sem braquiterapia. Entretanto, 75% dos casos são estádios I. Por isso há subgrupos prognósticos que dependem da profundidade de invasão do miométrio e do grau histológico do tumor. Tumores em estágio I com invasão profunda do miométrio e/ou alto grau têm também sido tratados com irradiação. A adição de braquiterapia vaginal após a radioterapia externa resulta em melhor controle de falha pélvica? Esta é uma pergunta não resolvida.

Desde 1990 temos feito apenas radioterapia externa nos casos de câncer do endométrio que têm indicação de irradiação adjuvante, sem braquiterapia. A cirurgia básica destes casos têm sido hysterectomia abdominal total + salpingo-ooforectomia bilateral sem dissecação de rotina dos linfonodos pélvicos. Foram revistas retrospectivamente 61 destes casos tratados no nosso serviço, com 4 campos pélvicos, Cobalto, dose total entre 45Gy-50,4Gy em 25 a 28 frações. Seguimento mediano de 33 meses mostrou um único caso de falha em vagina, 6/61 casos de pacientes que morreram e apenas um caso de complicação intestinal moderada. Estes resultados se assemelham com outros da literatura que não usam a braquiterapia de rotina após a irradiação externa na pelve.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer do endométrio, radioterapia, braquiterapia.

Médicos radioncologistas do Serviço de Radioterapia do Convênio Hospital Dr. Mário Gatti com a PUC de Campinas-SP.

(\*) Professor de Oncologia do Dpto Clínica Médica da FCM PUC.

(+) Radioncologista do Serviço de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo de São Paulo.

Trabalho realizado no Serviço de Radioterapia do Convênio Hospital Dr. Mário Gatti e PUCAMP (Universidade Católica de Campinas), Campinas-SP

Endereço: Hospital Dr. Mário Gatti, Radioterapia

Av. Prefeito Faria Lima 240 - CEP 13036-902 Campinas-SP

Fone: 019-772-5817 - FAX: 019-272-5795 - e-mail: avo@correionet.com.br

## Summary

Median incidence of endometrial cancer in Brazil is of 6 new cases/100.000 women/year. Radiation therapy has been used as adjuvant treatment either pre or post surgery, given as teletherapy or brachytherapy or both. There is a consensus that FIGO stages II and III should receive pelvic irradiation, with or without brachytherapy. However most of such patients (>75%) have stage I cancer at diagnosis. Thus, there are prognostic subgroups depending on how deep the miometrium is invaded and the histologic grade of the tumor. Stage I cancer that invades more than 1/2 miometrium and/or is of high grade usually is also treated with adjuvant irradiation. Does the addition of intracavitary vault brachytherapy to external beam radiotherapy (EBRT) result in improved pelvic control? This question is yet to be accurately answered.

In our service, patients with endometrial cancer who have indication of adjuvant radiation have received only EBRT without brachytherapy, since 1990. Basic surgery for those patients has been a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy without routine lymphnode dissection. We reviewed retrospectively 61 patients with endometrial cancer treated this way between 1990-95, with Cobalt, 4 fields, total dose of 45Gy-50.4Gy in 25 to 28 fractions. Median follow up of 33 months showed only one pelvic (vaginal) relapse, 6/61 patients died and only one patient had moderate late bowel complication. Those results compare with others published in the literature.

**KEY WORDS:** endometrial cancer, radiotherapy, brachytherapy

## Introdução

No Brasil o câncer do endométrio pode ser até 10 vezes menos comum que o do colo do útero <sup>(1)</sup>. A Tabela 1 resume dados disponíveis de incidência e mortalidade de câncer do endométrio no Brasil, sugerindo uma taxa mediana de incidência de 6,10 casos novos por ano em cada cem mil mulheres. No mundo desenvolvido a situação é diferente. Nos EUA, por exemplo, a estimativa foi de 35 mil casos novos de câncer de endométrio no ano de 1997 resultando em 6 mil mortes (18%), sendo o câncer endometrial o mais importante do trato ginecológico feminino <sup>(2)</sup>.

O pico de idade está entre 50-70 anos e 75%-80% dos casos ocorrem em mulheres após a menopausa <sup>(2)</sup>. Na maior parte dos casos (cerca de 75%) o diagnóstico é feito precocemente (estádio I) porque a primeira queixa, de 70%-80% das pacientes, é sangramento vaginal em mulheres que já pararam de menstruar há anos <sup>(3)</sup>.

O estadiamento mais recente da FIGO (1989) está resumido na Tabela 2. Considera o tumor só no endométrio (estádio I), invadindo colo do útero (estádio II) e dentro da pelve mas além do útero (estádio III). A infiltração do tumor no miométrio faz parte do estadiamento, dividindo o estágio I em subgrupos, sendo que a infiltração superficial é IA, até metade do miométrio é IB e além da metade é IC.

O tipo histológico da maioria dos casos (80%) é o adenocarcinoma endometrióide. Um fator prognóstico importante não incluído no estadiamento é o grau histológico, dividido em I, II e III. Tumores estágio I de grau bem diferenciados (grau I) têm mais de 90% de sobrevida em 5 anos, compara-

**Tabela 1** - Incidência de câncer do endométrio no Brasil (1)

Local	Ano	Mortalidade	Incidência*
Goiânia	1991	1,75	6,10
Porto Alegre	1991	1,60	5,70
Campinas	1992	1,59	10,70
Fortaleza	1985	1,10	7,17
Belém	1989	0,68	2,09

\* = taxa anual por 100.000 mulheres padronizada por idade.

**Tabela 2** - Estadiamento câncer do endométrio pela FIGO (1989)

<b>Estádio</b>	<b>Descrição</b>
IA	Tu limitado superfície endometrial
IB	Invasão tumoral < 1/2 miométrio
IC	Invasão tumoral > 1/2 miométrio
IIA	Somente envolvimento glandular endocervical
IIB	Invasão estroma cervical
IIIA	Invasão serosa ou anexos ou citologia oncótica peritoneal positiva
IIIB	Metástases na vagina
IIIC	Metástases linfonodos pélvicos/paraórticos
IV	Metástases abdominais ou à distância incluindo linfonodos inguinais

do com 65%-70% para tumores graus II ou III <sup>(4)</sup>.

A terapia básica é a histerectomia total abdominal mais salpingo ooforectomia bilateral (HTA + SOB). Linfadenectomia pélvica ou periaórtica podem proporcionar alguma informação prognóstica adicional, mas não melhoram sobrevida <sup>(5)</sup>.

Tumores estadiados como II ou III, ou tumores estágio I mais indiferenciados ou com invasão miometrial profunda (> 1/2 miométrio), são os casos que tradicionalmente têm recebido indicação de tratamento adjuvante com radioterapia. A radioterapia pode ser feita antes ou depois da cirurgia e tem sido dada com teleterapia (com Cobalto ou Acelerador Linear) e/ou braquiterapia.

Há um considerável grau de discordância nestas indicações, e este é o objeto de discussão deste texto.

A radioterapia externa A irradiação com teleterapia (externa) deve ser feita com equipamentos de alta energia (cobalto ou preferencialmente aceleradores lineares  $\geq 6\text{MeV}$  de energia) e o volume alvo deve incluir linfonodos pélvicos e cúpula vaginal, principais sítios de falha loco-regional. A dose típica é de 4500cGy a 5000cGy com 25 a 28 frações <sup>(3)</sup>, dose que deve esterilizar 90% de câncer epitelial subclínico com baixa taxa de complicações. Em estádios iguais ou maiores que II o risco de falha em linfonodos pélvicos ou cúpula vaginal é maior que 10% e a indicação de radioterapia externa na pelve é quase consensual. A dúvida maior está em casos estadiados como I, que são a maioria.

Casos de estágio I mas com invasão miometrial profunda têm mais de 10% de risco de falha em linfonodos pélvicos, assim como pacientes com estágio I e grau histológico III <sup>(6)</sup>. Em ambas as situações os linfonodos pélvicos, se não tratados com cirurgia radical, têm sido irradiados com teleterapia na dose mencionada acima.

A incidência de falha pélvica foi de 8,8% e a taxa de metástases à distância foi de 8% numa série de 533 casos estágio I tratados só com cirurgia radical e, numa outra série de 1021 pacientes estágio I tratados com cirurgia básica e radioterapia, a taxa de falha pélvica foi de 5% e de metástase a distância 7% <sup>(7)</sup>, sugerindo não haver diferenças entre estes tratamentos. Procedimentos radicais cirúrgicos extensos, que incluem linfadenectomia total, proporcionaram sobrevida de 5 anos de 100% para estágio IA, 97% para estágio IB e 93% para estágio IC numa pequena série, sugerindo que, depois de tais cirurgias radicais não deve haver nenhum benefício em indicar radioterapia pós-operatória <sup>(8)</sup>.

A toxicidade da radioterapia está diretamente ligada à extensão do procedimento cirúrgico. Pacientes que fazem linfadenectomia e depois recebem irradiação têm mais complicações do que aquelas que só fazem a HTA+SOB <sup>(9)</sup>.

### **A braquiterapia**

A colocação de material radioativo diretamente na vagina, com ou sem útero, é alternativa de tratamento com irradiação mais antiga que a teleterapia. A experiência obti-

da no tratamento do câncer do colo uterino mostra que a vagina tolera uma dose de radiação bem alta (da ordem de 10.000cGy) quando comparada com as doses de tolerância de outros órgãos<sup>(10)</sup>. Assim, tem sido natural o uso desta modalidade nos casos de câncer do endométrio. Pacientes com câncer do endométrio com frequência são obesas, hipertensas, diabéticas e não têm boas condições clínicas para grandes cirurgias. Em muitos casos há contra-indicação clínica de histerectomia e a radioterapia exclusiva, com o uso da teleterapia e braquiterapia, acaba sendo uma excelente alternativa, proporcionando taxa de 69% de controle<sup>(11)</sup>.

Nos casos operados e que têm indicação de radioterapia externa na pelve, muitos serviços também indicam uma fase adicional de braquiterapia. Sabendo que a dose de 5000cGy, em 25 frações da teleterapia, deve controlar 90% de câncer epitelial subclínico, com cerca de 5% de complicações importantes, cabe uma pergunta sem resposta definitiva : a braquiterapia nestes casos é realmente necessária ou tem sido feita tradicionalmente apenas porque a vagina a tolera?

### Nossa experiência

O Serviço de Radioterapia do convênio do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti com a PUCAMP recebe cerca de 15 pacientes novos/ano com câncer do endométrio para tratamento, sendo que metade dos casos vem da PUCAMP. Fizemos uma análise retrospectiva dos casos tratados no serviço entre 1990 e 1995, que tiveram pelo menos um retorno no serviço de radioterapia . Cirurgicamente, todas as pacientes sofreram HTA + SOB sem linfadenectomia, mas, esporadicamente, com amostragem ganglionar. Receberam indicação de radioterapia pélvica externa pacientes com adenocarcinoma do endométrio estádios I com alto grau ou infiltração profunda do miométrio e pacientes com estádios II e III. Todas receberam radioterapia pélvica externa com Cobalto, 4 campos, dose de 4500 a 5040cGy em 25 a 28 frações com fracionamento tradicional. Nenhum caso recebeu braquiterapia vaginal. Dos 63 casos avaliados, 41 eram estágio I,

15 estágio II e 7 estágio III segundo a classificação da FIGO de 1988. Com seguimento médio de 33 meses (variação de 1 a 90 meses), 57 pacientes estavam vivas e 6 mortas em dezembro de 1997. Apenas um caso teve recidiva vaginal; um caso teve metástase a distância e dois casos tiveram um segundo tumor primário (mama e pulmão). Como complicações, apenas um caso teve retite moderada (era uma paciente portadora de psoríase) e 4 casos tiveram retite leve.

### Discussão

Teoricamente, doença subclínica de adenocarcinoma do fundo vaginal pode ser controlada com a radioterapia externa na dose tradicional de 5000cGy em 5 semanas. Alguns radioterapeutas alegam que, após a cirurgia, o fundo vaginal pode ter pior vascularização, que pode provocar certa resistência à irradiação; por isto a braquiterapia pode ser necessária, mas nunca foi provado. Na verdade a taxa de controle local é tão alta, com os vários tipos de tratamentos propostos, e a eventual variação entre os 2 tipos de tratamento seria tão pequena, que é quase impossível fazer um estudo prospectivo para definir esta dúvida. Seria necessário um número enorme de pacientes para que se pudesse mostrar alguma diferença estatisticamente aceitável. Assim, sobre essa discordância há apenas alguns estudos retrospectivos com pequeno número de casos.

Há um trabalho inglês que avaliou retrospectivamente 91 pacientes com câncer do endométrio estágio I que receberam radioterapia externa<sup>(12)</sup>. Destas, 51 casos ainda receberam braquiterapia vaginal com baixa taxa de dose (Césio) apenas pela preferência individual do terapeuta. Este estudo mostrou zero recidiva vaginal nos casos que fizeram braquiterapia, versus 10% (4/40) naquelas que não a fizeram. Mostrou também que o grupo que fez a braquiterapia teve significativamente mais complicações intestinais graves (18% vs 2.5%, p=0,03).

Um outro trabalho, americano, avaliou retrospectivamente 87 pacientes com câncer do endométrio estágio I, que, por terem grau his-

tológico II ou III ou infiltração não superficial do endométrio, receberam radioterapia externa pélvica sem braquiterapia vaginal, na dose de 5040cGy em 28 frações. A sobrevida em 5 anos foi de 92% sem nenhum caso de recidiva vaginal <sup>(13)</sup>. Os autores concluem que somente a radioterapia externa, sem braquiterapia vaginal, previne recidiva pélvica e em fundo vaginal.

Dois trabalhos canadenses também sugerem que a “adição de braquiterapia no fundo vaginal não adiciona benefícios, mas aumenta a incidência de toxicidade tardia”. O primeiro, do Princess Margareth, analisa retrospectivamente 550 pacientes com estágio I (adenocarcinoma endométrio) onde 228 só fizeram cirurgia, 97 receberam 40Gy de RT externa após a cirurgia, 217 receberam após a cirurgia 40Gy de ER externa e mais braquiterapia de fundo vaginal <sup>(20)</sup>. O segundo, da McGill University (Montreal), analisa retrospectivamente 49 casos de adenocarcinoma endométrio tratados só com RT externa pélvica após a cirurgia. Com tempo de seguimento de 61 meses houve apenas 2 falhas (concomitantemente local e à distância) <sup>(21)</sup>. Da mesma forma, Greven e colegas, dos EUA, relatam 270 pacientes estadiadas como I e II do endométrio onde 173 receberam só RT externa (45Gy) pélvica e 97 receberam braquiterapia fundo vaginal após a mesma RT externa. Análise com 64 meses de seguimento mediano conclui que “não há sugestão de que a adição de braquiterapia de fundo vaginal traz benefícios” <sup>(19)</sup>.

## Conclusão

O câncer endometrial é tumor maligno menos freqüente que câncer do colo uterino no Brasil. A maior parte das pacientes é obesa e tem problemas clínicos como diabetes, hipertensão, não sendo pacientes fáceis para grandes procedimentos cirúrgicos. Cerca de 75% dos casos são estágio I ao diagnóstico. O tratamento básico para casos de estágio I é a HTA + SOB, sendo questionável a indicação de linfadenectomia de rotina por causa da baixa taxa de comprometimento em linfonodos pélvicos e do maior risco de complicações não só cirúrgicas mas também para

os casos que farão radioterapia pélvica pós operatória.

São considerados de maior risco de falha (em linfonodos pélvicos e fundo vaginal) os casos estágio I com grau III de diferenciação histológica e aqueles com infiltração de miométrio maior que a metade da sua espessura (IC), e também os casos estádios II e III. Temos seguido, desde 1989, uma linha semelhante à atual recomendação do Pennsylvania Hospital de fazer apenas a radioterapia externa na pelve, com dose de 4500cGy a 5000cGy, fracionamento habitual, sem nenhum tipo de braquiterapia <sup>(3)</sup>. Esta irradiação tem sido feita tanto pré como pós operatoriamente, dependendo do médico encaminhante. A nossa taxa de controle local e complicações, com essa orientação, assemelha-se à obtida com as mesmas técnicas por outros centros e com baixa taxa de complicações quando comparado a tratamentos cirúrgicos mais radicais. Amostragem de linfonodos pélvicos ou paraórticos tem sido feita quando há suspeita de comprometimento no intraoperatório. A adição de braquiterapia à irradiação externa da pelve tem o potencial de aumentar complicações nestas áreas <sup>(14,15,20)</sup> sem aumentar o controle local <sup>(13,16,17,18,19,21)</sup>.

Pacientes com câncer do endométrio medicamente inoperáveis têm grande chance de cura com radioterapia exclusiva e nestes casos a braquiterapia tem papel indispensável na obtenção destes resultados.

## Referências

1. Câncer no Brasil. Dados dos Registros de Base Populacional volume II. Ministério da Saúde, INCa, 1995
2. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 45:8, 1995
3. Glassburns JR, Brady LW, Grigsby PW. Endometrium. in: Perez CA and Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd Ed, Philadelphia, Lipponcott-Raven, 1998, p 1835
4. Stokes S, Bedwinek J, Kao MS et al. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant

irradiation: a retrospective analysis of 314 patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 12:339, 1986

5. Greven KM, Corns BW. Endometrial Cancer. *Curr Probl Cancer* 21:65-127, 1997
6. Creasman WT, Morrow CP, Bundy Bn et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 60:2035, 1987
7. Perez CA, Bedwinek JM, Breaux Sr. Patterns of failure after treatment fo gynecologic tumors. *Cancer Treat Symp* 2:217, 1983
8. Orr JW Jr, Holiman JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 176(4):778-88, 1997
9. Corns BW, Lanciano RM, Greven KM et al. Impact of improved irradiation technique, age and lymphnode sampling on the severe complication rate of surgically stage endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *J Clin Oncol* 12:510-5, 1994
10. Perez CA. Uterine Cervix. in: Perez CA and Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd Ed, Philadelphia, Lipponcott-Raven, 1998, p 1760
11. Einhorn N. Uterine Cancer (corpus uteri). *Acta Oncol* 35 (suppl 7): 81-5, 1996
12. Bliss P, Cowie VJ. Endometrial carcinoma: does the addition of intracavitary vault caesium to external beam therapy postoperatively result in improved control or increased morbidity? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 4: 373-6, 1992
13. Rush S, Gal D, Potters L et al. Pelvic control following external beam radiation for surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:851-4, 1995
14. Lybeert MLM, van Putten WLJ, Ribot JG et al. Endometrial carcinoma: high dose brachytherapy in combination with external irradiation. A multivariate analysis of relapses. *Radiother Oncol* 16:245-252, 1989
15. Nori D, Basil SH, Tome M et al. Combined surgery and radiation in endometrial carcinomas. An analysis of prognostic factors. *INT J Radiat Oncol Biol Phys*. 13:489-497, 1987
16. Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion for surgical Stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 66:1133-38, 1990
17. Stryker JA, Pdezaski E, Kanninski P et al. Adjuvant external beam therapy for pathologic Stage I and occult Stage II endometria carcinoma. *Cancer* 67:2872-79, 1991
18. Torrisi JR, Barnes WA, Popesc G et al. Postoperative adjuvant external beam radiotherapy in surgical Stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 64:1417-18, 1989
19. Greven KM, DAgostino RB Jr; Lanciano RM, Corn BW. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:101-4, 1998
20. Irwin C, Levin W, Fyles A, Pintilie M, Manchul L, Kirkbride P. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium-results in 550 patients with pathologic stage I disease. *Gynecol Oncol* 70:247-54, 1998
21. McEachrane M, Souhami L, Seymour R, Freeman CR, Roman T, Senterman M. Is post-operative intracavitary therapy a necessary component of treatment for carcinoma of the endometrium? *Am J Clin Oncol* 14: 308-11, 1991