

**Comité de Consensos Federación Argentina de  
Sociedades de Ginecología y Obstetricia  
F.A.S.G.O.  
Consenso de Ginecología FASGO 2019**

**“Cáncer de Endometrio”**

**Coordinador:** Dr Gonzalo Franco

**Secretario:** Dr Diego Odetto

**Expertos Participantes**

**-Dr. Gonzalo Franco (Córdoba)**

Ginecólogo Oncólogo y Mastólogo.  
Profesor en la 1era Cátedra de Ginecología del  
Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba FCM. UNC  
Past President de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica.  
Director del Capítulo de Ginecología Oncológica de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia  
de Córdoba.

**-Dr. Diego Odetto (Buenos Aires)**

Ginecólogo Oncólogo AAGO  
Médico de planta Sección de Ginecología Oncológica del Hospital de Italiano de Bs As.  
Prof Adjunto de la Cátedra de Ginecología del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

**-Dr. Federico Bianchi (Buenos Aires)**

Ginecólogo Oncólogo.  
Jefe de Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Alemán de Buenos Aires.  
Jefe de Servicio de Ginecología. Sanatorio Güemes (CABA)

**-Dr. Mariano Rossini (Mar del Plata)**

Presidente sociedad de obstetricia y ginecología de Mdp  
Encargado de sección ginecología oncológica de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de  
mdp

**-Dr. Hugo Di Fiore (Neuquén)**

Ginecólogo oncólogo. Neuquén, Río negro y La Pampa. Jefe de ginecología oncológica del  
Hospital Alta Complejidad Formosa.

**- Dr Roberto Navarini (Rosario)**

Jefe de sección Ginecología Oncológica Hospital de Emergencias Clemente Alvarez Rosario.  
Director Unidad de Ginecología Oncológica Sanatorio Parque. Rosario

**-Dr Alejandro Sosa (San Juan)**

**Ginecologo Oncologo.**  
Staff de la Sección de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología del Hospital Dr  
Guillermo Rawson. San Juan

## **Índice**

	<b><i>Página</i></b>
<b><i>Material y Métodos</i></b>	<b><i>3-4</i></b>
<b><i>Generalidades</i></b>	<b><i>5-6</i></b>
<b><i>Clasificación del Cáncer Endometrial</i></b>	<b><i>7-11</i></b>
<b><i>Diagnóstico</i></b>	<b><i>12-13</i></b>
<b><i>Estadificación</i></b>	<b><i>14-17</i></b>
<b><i>Tratamiento</i></b>	<b><i>18-30</i></b>
<b><i>Tratamiento Conservador de la fertilidad</i></b>	<b><i>31-32</i></b>
<b><i>Clasificación Molecular del Cáncer de Endometrio.</i></b>	<b><i>33</i></b>
<b><i>Referencias Bibliográficas</i></b>	<b><i>34-41</i></b>

## **Material y Métodos**

Durante el mes de Mayo del año 2019, el Comité consensos de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (F.A.S.G.O.) a través de su escuela F.A.S.G.O. designó al Dr. Gonzalo Franco como Coordinador del Consenso de Ginecología FASGO 2019 “Cáncer de Endometrio”.

Posterior a la aceptación de su cargo, el coordinador y las autoridades de FASGO, designaron un panel de expertos constituido por un grupo de profesionales de destacada trayectoria en el tema pertenecientes a diferentes Sociedades provinciales y nacionales.

Los profesionales considerados en el desarrollo del presente documento fueron:

-Dr. Gonzalo Franco (Córdoba): Ginecólogo Oncólogo y Mastólogo. Profesor en la 1era Cátedra de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba FCM. UNC. Past President de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica. Director del Capítulo de Ginecología Oncológica de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Córdoba.

-Dr. Diego Odetto (Buenos Aires): Ginecólogo Oncólogo AAGO

Médico de planta Sección de Ginecología Oncológica del Hospital de Italiano de Bs As. Prof Adjunto de la Cátedra de Ginecología del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

-Dr. Federico Bianchi (Buenos Aires): Ginecólogo Oncólogo. Jefe de Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Alemán de Buenos Aires. Jefe de Servicio de Ginecología. Sanatorio Güemes (CABA)

-Dr. Mariano Rossini (Mar del Plata): Presidente sociedad de obstetricia y ginecología de MdP. Encargado de sección ginecología oncológica de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de MdP. Miembro de AAGO.

-Dr. Huqo Di Fiore: Ginecologo oncologo. Neuquén, Río negro y La Pampa.

Jefe de ginecología oncológica del hospital alta complejidad Formosa.

-Dr Roberto Navarini: Jefe de sección Ginecología Oncológica Hospital de Emergencias Clemente Alvarez Rosario. Director Unidad de Ginecología Oncológica Sanatorio Parque. Rosario

-Dr Alejandro Sosa: Ginecólogo Oncólogo. Staff de la Sección de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología del Hospital Dr Guillermo Rawson. San Juan

Posterior a la aceptación de sus cargos, cada experto recibió vía correo electrónico un cuestionario compuesto por 5-10 preguntas las cuales abarcan los aspectos más importantes a considerar respecto del Cáncer de Endometrio con una fecha tope de devolución de respuestas.

Se solicitó a los expertos respondan a las mismas utilizando la mejor evidencia disponible y desarrollando una base de referencias bibliográficas para cada respuesta a los fines de servir de guía a los lectores interesados, como así también un archivo de lecturas recomendadas. El presente documento fue desarrollo de acuerdo a los principios de la medicina basada en la evidencia que constituye la metodología estándar internacional para el desarrollo de recomendaciones para la práctica clínica. Los niveles de evidencia mencionados en el documento fueron divididos en 4 categorías utilizando la metodología sugerida por el sistema GRADE para los capítulos que correspondan, basado en el diseño de los estudios de investigación, la consistencia entre los resultados de investigación, relación entre el sujeto de investigación y la intervención, posibilidad de sesgos de investigación, y precisión de los resultados de investigación. Los grados de recomendación

del documento se decidieron en línea con las sugerencias del grupo GRADE, en un sistema binomial clasificando las mismas en recomendación sólida (1) y débil (2). Para más información sugerimos la lectura del siguiente documento:

*Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 2014 Feb;92(2):82-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-sistema-grade-clasificacion-calidad-evidencia-S0009739X13003394>*

<b>A</b>	<b>Evidencia de Alta calidad</b>
<b>B</b>	<b>Evidencia de Moderada calidad</b>
<b>C</b>	<b>Evidencia de baja calidad</b>
<b>D</b>	<b>Evidencia de Muy baja calidad</b>
<b>E</b>	<b>Sin evidencia disponible o de difícil investigación</b>
<b>1</b>	<b>Recomendación Firme</b>
<b>2</b>	<b>Recomendación Débil</b>

Al momento de recepción de las respuestas de los expertos, el coordinador en conjunto con los expertos, desarrollaron un documento definitivo que sintetiza la evidencia aportada por los participantes. El mismo fue puesto a consideración de las autoridades del comité de consensos de FASGO para luego ser presentado en sesión plenaria durante el desarrollo del XXXIV Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO – Tucuman 2019 a desarrollarse los días 2, 3 y 4 de octubre del año 2019. La actividad fue considerada como espacio docente prioritario dentro del programa científico del congreso asegurando la participación de la mayor parte de los expertos incluidos y de la mayor cantidad posible de especialistas nacionales con la finalidad de ser puesto a consideración, aceptándose aportes o modificaciones antes de ser aprobado y publicado permitiendo que sus conclusiones logren alcance nacional.

Durante el momento de la discusión se aceptarán sugerencias y aportes que según consideración de los redactores podrán ser incluidas en el documento definitivo.

## **Generalidades**

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. La sobrevida global a 5 años es del 80% . Dependiendo del estadio al diagnóstico la sobrevida de estas pacientes se modifica, siendo casi del 95% en estadios iniciales, 69% en tumores localmente avanzados y del 16,8% cuando se diagnostica un enfermedad con diseminación a distancia.

La edad media de presentación de la patología es de 63 años y solo el 9% de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años.

En nuestro país la incidencia es de 8 tumores cada 100.000 mujeres y la mortalidad de 2 por 100.000 mujeres año, representando en frecuencia el 6to cáncer entre las mujeres. La incidencia en Argentina es menor que la de Europa y mucho menor que la de EEUU. Sin embargo su incidencia se ve en continuo ascenso desde 1970 a la actualidad . <sup>1</sup>

Son dos los factores fundamentales que explican el aumento de la incidencia de esta patología: El envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad en el transcurso de los últimos tiempos.

Nuestro país no escapa de esta observación. El exceso de peso pasó del 49% en el 2005 al 57,9 % en el 2013 y se sigue incrementando. En el 2015 el 14% de la población femenina tenía más de 65 años y se espera que para el 2040 supere el 18%. Por lo tanto es de esperar un aumento en la incidencia de esta patología en nuestro territorio

## **Factores de riesgo**

El principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de endometrio es la exposición elevada y prolongada a los estrógenos. Algunos factores son claramente factores independientes mientras que otros como la Diabetes y la Hipertensión arterial están en revisión.

Los siguientes son factores que se relacionan con una mayor exposición.

Menarca temprana RR (riesgo relativo) 2,4 en menores de 12 años vs mayores de 15 años.

Obesidad RR 2,54 CI 2,11-3,06

Sobrepeso RR 1,32 CI 1,16 -1,5.

Menopausia tardía RR 1,8 en mayores de 55 años vs menores de 50 años.

Terapia de reemplazo hormonal sin oposición 10-30 veces con más de 5 años de exposición. <sup>1,2</sup>

La terapia combinada continua no aumentaría el riesgo. El uso de estrógenos vaginales generó controversia en el último tiempo pero para la última revisión no parecería aumentar el riesgo de producir la enfermedad. <sup>1-3</sup>

Ovario poliquístico OR 2.79 CI 1.31-5.95. <sup>1-4</sup>

Tumores de ovario productores de estrógeno, hasta el 20% se asocia a un tumor endometrial.

Tamoxifeno para postmenopausia RR 4 CI 1,7-10,9. No habría aumento del riesgo en premenopausia. <sup>5</sup>

Edad avanzada, mayor de 55 años.

HTA RR 1,81<sup>5,6</sup>

DBT tipo 2 RR 2,1 CI 1,4-3,4. La gran mayoría de estos pacientes son obesos por lo que se está revisando como factor independiente.<sup>7</sup>

Factores hereditarios: el más conocido es el Síndrome de Lynch. Desorden autosómico dominante causado por mutaciones de genes reparadores del ADN. Las mujeres con mutaciones en el MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 tienen un 40 a 60% de posibilidades de desarrollar un cáncer de endometrio o de colón a lo largo de su vida y un 9-12% de desarrollar un cáncer de ovario.<sup>8,9</sup>

Las mujeres con un familiar de primer grado con cáncer de endometrio también tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad.

### **Screening en cáncer de endometrio**

- **Población con riesgo estándar.** En este grupo no hay ninguna indicación de pedir estudios en pacientes asintomáticos. La ecografía no disminuye la mortalidad por cáncer de endometrio. Por otra parte está demostrado un aumento de los falsos positivos, aumento de la ansiedad de los pacientes y complicaciones por la toma de biopsias. Debe explicarse a las mujeres postmenopáusicas que deben consultar por cualquier sangrado genital anormal.<sup>2</sup>
- **Pacientes con riesgo aumentado.** En este grupo entrarían pacientes que hicieron terapia hormonal sin oposición, tamoxifeno, obesas (sobre todo si juntan otros factores como nuliparidad). No está demostrado que la ecografía de rutina disminuya la mortalidad por cáncer de endometrio.<sup>2</sup>
- **Pacientes de muy alto riesgo.** En este grupo entran las mujeres portadoras de Sme de Lynch. Aquí se recomienda el screening con biopsia anual a partir de los 35 años.

***Nivel de evidencia B 1***

## **Clasificación del Cáncer Endometrial**

Los carcinomas endometriales pueden dividirse en dos grandes grupos basados en características clinicopatológicas:

**Tipo 1:** Representan a la mayoría de los tumores de endometrio. Son carcinomas endometrioides de bajo grado (grados de FIGO 1 y 2), con tendencia a la invasión superficial del miometrio y un pronóstico favorable (85,6% de supervivencia a 5 años). Estos tumores son estrógeno-dependientes, y típicamente están precedidos por una hiperplasia endometrial.

Otros carcinomas de bajo grado, que se relacionan con la hiperplasia endometrial o la estimulación estrogénica como el carcinoma mucinoso o el endometroide de bajo grado con diferenciación escamosa entran dentro del grupo de los tipo 1. <sup>10</sup>

**Tipo 2:** No están relacionados con la exposición a estrógeno. Incluyen los endometrioides grado 3 y los subtipos no endometrioides: serosos, carcinosarcomas, células claras, mixtos e indiferenciados.

Estas neoplasias no son estrógeno sensible, frecuentemente ocurren en la presencia de un endometrio atrófico y presentan mutación en el p53. Tienen tendencia a la pobre diferenciación tumoral (62,5% son G3), invasión miometrial profunda (65,7%), un volumen más elevado de invasión linfo-vascular y consecuentemente, alta frecuencia de diseminación metastásica a ganglios linfáticos (27,8%) y peor pronóstico comparado con los tipo 1 (58,8% de supervivencia a 5 años). <sup>10,11</sup>

### **Cuadro 1:**

#### ***Características patogénicas del carcinoma de endometrio***

<b>Característica</b>	<b>Tipo 1</b>	<b>Tipo 2</b>
<b>Estímulo estrogénico</b>	Presente	Ausente
<b>Estado menopáusico</b>	Pre o perimenopáusica	Postmenopáusica
<b>Lesión precursora</b>	Hiperplasia atípica	Carcinoma endometrial intraepitelial
<b>Grado tumoral</b>	Bajo	Alto
<b>Invasión miometrial</b>	Variable, en general mínima	Variable, con frecuencia profunda
<b>Subtipos histológicos</b>	Endometroide	Seroso y celular claras
<b>Comportamiento</b>	Indolente	Agresivo
<b>Alteraciones genéticas</b>	-Mutación PTEN -Inestabilidad de microsatélites -Mutación K-ras	Mutación P53

### **Clasificación Histológica del los Carcinomas de Endometrio , OMS 2014.**

*(World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. IARC, Lyon, 2014.)*

#### **Precusores**

- ***Hiperplasia sin atipia***

- **Hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial**

### Carcinomas endometriales

- **Carcinoma endometroide**
  - Con diferenciación escamosa
  - Vello glandular
  - Secretor
- **Carcinoma mucinoso**
- **Carcinoma seroso intraepitelial endometrial**
- **Carcinoma seroso**
- **Carcinoma de células claras**
- **Tumores neuroendócrinos**
  - Tumor neuroendócrino de bajo grado
    - Tumor carcinoide
  - Tumor neuroendócrino de alto grado
    - Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
    - Carcinoma neuroendócrino de células grandes
- Adenocarcinoma mixto**
- Carcinoma indiferenciado**
- Carcinoma dediferenciado**

### Precursores

La clasificación de hiperplasia endometrial de la OMS 2014 incluye solo dos categorías:

- **Hiperplasia sin atipia** (no-neoplásica)
- **Hiperplasia con atipia** (neoplasia intraepitelial endometrial)

Esta clasificación intenta reducir la confusión asociada con numerosos términos patológicos, y dejar en claro que la hiperplasia sin atipia es un cambio no neoplásico. Por el contrario, en la hiperplasia con atipia existen cambios celulares y genéticos asociados con el carcinoma invasor

La presencia de atipia nuclear es el indicador más importante de riesgo de carcinoma endometrial en mujeres con hiperplasia endometrial. Aproximadamente en el 17 a 48% de las mujeres con hiperplasia endometrial atípica se encuentra carcinoma endometrial coexistente al momento de la histerectomía.

El sistema de Neoplasia Endometrial Intraepitelial (NEI) es un nuevo sistema que utiliza un D-score. Tiene en cuenta la medida del volumen estromal como una proporción del volumen total de tejido (estroma + epitelio + lumen glandular)<sup>11,12,13</sup>

La hiperplasia atípica o NEI se diferencia de un carcinoma endometrial G1 por hallazgos que sugieran invasión como: glándulas de patrón invasivo infiltrando un estroma reactivo, glándulas cribiformes o de crecimiento confluyente (ausencia de estroma entre las glándulas).<sup>14</sup>

## Carcinomas endometriales

El **carcinoma endometroide** es el más común representando entre el 75 y 80% de los casos. Histológicamente están compuestos por células columnares altas alineadas pared con pared (Back to back) sin estroma intermedio y las glándulas tienen un contorno luminal suave. La mayoría de estos tumores expresan receptores de estrógeno y progesterona en superficie.

Al carcinoma endometroide se le asignan grados usando el sistema de clasificación FIGO, que tiene en cuenta el patrón arquitectural y grado nuclear:<sup>15</sup>

-Grado 1: Menos del 5% de patrón de crecimiento sólido

-Grado 2: 6-50% de patrón de crecimiento sólido

-Grado 3: >50% de patrón de crecimiento sólido.

De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, el **carcinoma mucinoso** de endometrio está compuesto por >50% de células mucinosas, siendo las restantes de morfología endometroide. Estos tumores tienen una alta prevalencia de mutación K-ras<sup>16</sup>

En los **carcinomas serosos**, la neoplasia forma estructuras papilares y glándulas con contorno aserrado. Las células presentan marcada atipia con nucléolos prominentes y numerosas figuras mitóticas. Frecuentemente presenta una infiltración difusa del miometrio, con presencia de invasión del espacio linfovascular y deseminación peritoneal, similar al carcinoma primario de ovario. Usualmente son positivos para mutación de p53 y el alto grado de proliferación de este tipo de carcinoma puede ser confirmado por el estudio de Ki67.

Los tumores de **células claras** presentan diferentes patrones arquitecturales: papilar, glandular, tubuloquístico y difuso, compuesto por células con abundante citoplasma claro. Las células tienen un núcleo anormal y grande que se proyecta en el lumen de la glándula. El estroma de la papila tiene apariencia vidriosa hialinizada. Estos tumores típicamente son negativos para receptores de estrógeno y p53.

Los **tumores neuroendocrinos e indiferenciados** pueden presentarse en el endometrio, pero son poco frecuentes.

El **carcinoma** desdiferenciado está compuesto por células de adenocarcinoma endometroide FIGO grado 1 y 2, adyacente a áreas de carcinoma indiferenciado. Este tipo de tumor está compuesto por láminas de células sin patrón arquitectural. Al carcinoma desdiferenciado se las ha asociado con el síndrome de Lynch.

### **Factores Pronósticos en Cáncer de Endometrio**

Basado en una gran serie de un estudio del Gynecology Oncology Group (GOG), se ha demostrado que los factores de riesgo para recurrencia de carcinoma de endometrio pueden dividirse en factores intrauterinos y extrauterinos. Los intrauterinos incluyen: 1) tipo histológico, 2) grado, 3) profundidad de invasión endometrial, 4) compromiso cervical, 5) invasión vascular, 6) presencia de hiperplasia endometrial atípica, 7) status de receptores hormonales y 8) ploidia de ADN y fracción fase-S.

Los factores extrauterinos incluyen 1) compromiso de anexos, 2) metástasis intraperitoneal, 3) citología peritoneal positiva y 4) metástasis ganglionares pelvianas o para-aórticas

**Grado histológico.** Numerosos estudios confirman la importancia del grado nuclear. La supervivencia a 5 años de las pacientes con estadios FIGO I descendió de 92,1% para aquellas con grados 1, a 87,5% con grado 2 y 74,5% con grados 3. La diferencia de supervivencia no se limita a estadios iniciales, en pacientes con estadios FIGO III hay un 30% de diferencia entre tumores grado 1 (69,7%) y tumores grado 3 (39,6%).

El grado histológico se muestra altamente correlativo con otros factores pronósticos como edad, estadio y profundidad de invasión miometrial, por lo que su utilidad pronóstica tiene que ser evaluada en un análisis multivariable.<sup>17</sup>

**Invasión miometrial.** La invasión miometrial independientemente del grado tumoral, es un importante predictor de pronóstico. El estudio del GOG de Zaino muestra que la supervivencia a 5 años para las pacientes con carcinoma limitado al endometrio fue de 94%, con compromiso del tercio interno 91%, tercio medio 84% y tercio externo 59%.

La frecuencia de compromiso linfático también está relacionado con la invasión miometrial.

**Compromiso cervical.** El compromiso del estroma cervical implica un factor de riesgo de recurrencia, con una tasa de recaída global de 16% en ausencia de enfermedad extrauterina.<sup>18</sup>

**Citología peritoneal.** Previamente una citología peritoneal positiva implicaba clasificar al tumor como de estadio FIGO IIIA, pero a partir de la última versión de la clasificación de FIGO ya no es más utilizada en la estadificación del adenocarcinoma de endometrio.

Sin embargo en la actualidad este factor continúa siendo discutido, luego de una reciente revisión que incluye 3800 pacientes de 17 estudios, en tres de cinco estudios en los cuales se utilizó un análisis de multivariables, la citología maligna se presentó como un factor independiente de disminución de supervivencia o de incremento de las recurrencias.<sup>19</sup>

**Invasión vascular y de ganglios linfáticos.** La invasión linfática se presenta como un fuerte predictor de recurrencia tumoral y de enfermedad extrapelviana, la cual fue independiente de la profundidad de invasión o diferenciación histológica.

Con respecto a los ganglios linfáticos, la presencia de metástasis ganglionares se asocia en forma directa con una disminución de la supervivencia. Aproximadamente el 10% de las

pacientes con carcinoma endometroide presenta metástasis en ganglios pelvianos y un tercio de estas pacientes tendría una metástasis paraaórtica. Solo 36% de las pacientes con compromiso lumboaórtico estarán libres de enfermedad a 5 años versus 85% con lumboaórticos negativos.<sup>20</sup>

**Hiperplasia endometrial.** La presencia de hiperplasia atípica se correlaciona con tumores de bajo grado y menor riesgo de invasión miometrial.

**Ploidía.** Los tumores diploides tienden a ser más frecuentemente asociados a tipos celulares menos agresivos, mejor diferenciación histológica y menor profundidad de invasión.

**Receptores esteroideos.** Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado que frecuentemente los carcinomas endometrioides expresan receptores de estrógeno y progesterona, así como los serosos o los de células claras son carcinomas usualmente negativos. Los resultados de diferentes estudios en cuanto al factor pronóstico de la expresión de receptores esteroideos en el tejido tumoral son disímiles por lo que la mejor forma de considerarlos por ahora es la de indicadores pronósticos de potencial utilidad.<sup>21</sup>

**Genes supresores de tumor y oncogenes.** La mutación del gen supresor de tumores PTEN se presenta aproximadamente en el 50% de los carcinomas endometrioides de bajo grado, y raramente en los carcinomas serosos, consecuentemente su presencia es asociada a buen pronóstico de sobrevida.<sup>21,22</sup>

La sobreexpresión de la proteína p53 en carcinomas endometriales ha sido relacionada con estadios FIGO más altos, tipos celulares más agresivos (particularmente carcinoma seroso), mayor grado histológico, y mayor profundidad de invasión. Existe una alta concordancia en la sobreexpresión de p53, con una menor probabilidad de sobrevida.

**BCL-2 y marcadores de apoptosis.** Se ha observado que la expresión de la proteína BCL-2 se presenta en altos niveles en la hiperplasia simple y progresivamente disminuye en la hiperplasia atípica y el carcinoma endometrial invasor. La pérdida de la expresión de BCL-2 ha sido asociada con factores de mal pronóstico como mayor profundidad de invasión, receptores de progesterona negativos, incremento de estadio FIGO y subtipos celulares agresivos.<sup>23</sup>

## **Diagnóstico**

### **Ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal (Eco tv) es el primer método complementario ante una presunción clínica. En pacientes premenopáusicas, las pacientes que toman tamoxifeno por cáncer de mama y las que tienen terapia sustitutiva hormonal (TSH) posmenopáusica el valor del espesor endometrial no es por sí solo útil para el diagnóstico.

En pacientes asintomáticas con TSH el valor normal sugerido es de 8mm y en pacientes sin terapia hormonal 5mm, las sintomáticas con espesor mayor de 5mm es mandatorio la biopsia.

El valor de  $\geq 5$ mm en pacientes sintomáticas con uso de tamoxifeno y en paciente premenopáusica con clínica de sospecha de cáncer endometrial y un valor de espesor endometrial  $\geq 12$ mm es mandatorio la realización de biopsia.

En relación a posibilidad de diagnosticar infiltración del miometrio la ecografía transvaginal tiene utilidad limitada, la resonancia magnética nuclear sería lo indicada ya que tiene mayor precisión y sensibilidad.<sup>23-25</sup>

### ***Nivel de evidencia B 1***

### **Histeroscopia**

La histeroscopia con la visión directa del canal endocervical y la cavidad uterina juega un rol importante en el estudio del sangrado uterino anormal sobre todo con el valor predictivo negativo alto para el cáncer endometrial o patología endometrial preneoplásica.<sup>26,27</sup>

### ***Nivel de evidencia A 1***

### **Resonancia Nuclear Magnética**

La resonancia magnética nuclear (RNM) es en la actualidad el método complementario de elección en el contexto de la estadificación del cáncer de endometrio. La realización con contraste endovenoso (gadolinio) la obtención de imágenes dinámicas con DCE (Dynamic contrast-enhanced) y DWI (Diffusion-weighted imaging) mejoran la exactitud de la estadificación y nos da una delimitación tumoral más precisa. Esto es importante en los estadios iniciales del carcinoma endometrioides en relación a la posibilidad de infiltración en el miometrio y la incidencia de metástasis ganglionares regionales. La RNM muestra claramente la banda subendometrial o anillo de seguridad que si está respetado permite descartar la posibilidad de invasión miometrial. Esto cobra particular importancia en casos en los que se pretende realizar un tratamiento conservador de la fertilidad.

Por otra parte es de suma utilidad para discriminar el compromiso del cuello uterino, si existe compromiso de la vagina (con relleno de gel intravaginal), de metástasis anexas o la existencia de tumores sincrónicos.<sup>28,29</sup>

### ***Nivel de evidencia A 1***

### **Tomografía Computada**

Esta es de utilidad en ausencia de resonancia magnética y en la estadificación preoperatoria particularmente en los tumores de alto grado (G3, seroso papilar, células

claras, indiferenciado y carcinosarcoma) que tienen mayor posibilidad de compromiso de la anatomía abdominal y en el tórax. <sup>30</sup>

***Nivel de evidencia B 1***

**PET-TC**

Este método nos aporta datos morfológicos y funcionales al aplicar un trazador dinámico (18-FDG). En cáncer endometrial tiene su aplicación en la detección de metástasis ganglionares con un diámetro de  $\geq 10\text{mm}$  y a nivel sistémico. Es de alto costo y está indicado en el diagnóstico de recurrencia post tratamiento primario o como evaluación sistemática en la decisión de una exenteración pelviana por recidiva en la que se quiera evaluar presencia de otros focos metastásicos lo cual contraindicaría el procedimiento.

***Nivel de evidencia B 1***

## **Estadificación**

La estadificación del cáncer de endometrio, desde hace varios años, es quirúrgica-patológica teniendo en cuenta diferentes variables, como el tipo Histológico, el grado histológico, la invasión del miometrio, el compromiso cervical y la extensión extrauterina de la enfermedad.

Entre todas las entidades que proponen sub clasificar los estadios, las dos más utilizadas en el mundo son la estadificación de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y la Americana AJCC (American Joint Committee on Cancer).<sup>31-32,33</sup>

### ***A continuación se describen ambas detalladamente:***

Estadificación FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2009 , AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2018.

<b>Estadio</b>	<b>Estadificación AJCC</b>	<b>Estadificación FIGO</b>	<b>Descripción</b>
1	T1 N0 M0	I	Tumor limitado al útero. Posibilidad de invasión de glándulas endocervicales pero no al tejido conectivo (estroma) cervical. (T1). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IA	T1a N0 M0	IA	Tumor que infiltra menos del 50% del miometrio. (T1a). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IB	T1b N0 M0	IB	Tumor que infiltra más del 50% del miometrio, sin propagarse más allá de la pared uterina. (T1b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
II	T2 N0 M0	II	Tumor limitado al útero que compromete el estroma cervical (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos

			adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
III	T3 N0 M0	III	El tumor se ha propagado por fuera del útero (T3). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T3a N0 M0	IIIA	El tumor se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio o los ovarios (T3a). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIIB	T3b N0 M0	IIIB	El tumor se ha propagado a la vagina o a los parametrios(T3b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIIC1	T1-T3 N1, N1mi o N1a M0	IIIC1	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3). También se ha propagado a los ganglios linfáticos de la pelvis (N1, N1mi, o N1a), pero no hacia los lumboaorticos , ni a sitios distantes (M0).
IIIC2	T1-T3 N2, N2mi o N2a M0	IIIC2	El tumor puede o no estar limitado al útero, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3). También se ha propagado a los ganglios paraaórticos.(N2, N2mi, o N2a), pero no a sitios distantes (M0).
IVA	T4 Cualquier N M0		El cáncer se ha propagado al revestimiento interior del recto o de la vejiga (referida como la mucosa) (T4). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N), pero no se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1	IVB	El tumor se ha propagado a ganglios linfáticos inguinales , a la parte superior del abdomen, al epiplón o a órganos distantes. (M1). El tumor puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a otros ganglios linfáticos (Cualquier N).

### **Principios de la estadificación quirúrgica**

El propósito de estadificar quirúrgicamente a la paciente con cáncer de endometrio y conocer la real extensión de su enfermedad se basa fundamentalmente en investigar si existe la necesidad de realizar un tratamiento adyuvante además de comprender con mayor exactitud el real pronóstico de la enfermedad.

Independientemente de la vía de abordaje seleccionada es fundamental el examen cuidadoso de toda la cavidad abdominal y ante alguna duda biopsiar lo que fuese necesario. Aunque la citología por sí sola no afecta la clasificación de la FIGO, los resultados de la citología todavía deben obtenerse y reportarse, porque la citología positiva es un factor de riesgo desfavorable.

#### **Nivel de evidencia A 1**

Es importante que el patólogo se encuentre disponible para realizar la evaluación intraoperatoria de la pieza quirúrgica, valorando tamaño tumoral ,localización, grado de compromiso miometrial y si existe o no compromiso cervical.

#### **Nivel de evidencia A 1**

Los ganglios linfáticos sospechosos a la palpación deben ser extirpados para confirmar o descartar enfermedad metastásica.

#### **Nivel de evidencia A 1**

La estadificación FIGO exige el conocimiento del estado de los ganglios por su valor pronóstico aunque no hay suficiente evidencia que la linfadenectomía sistemática cumpla un rol terapéutico. Por otro lado este procedimiento no está exento de morbilidad (3% al 38%)<sup>34-36</sup> y su realización requiere de un equipo entrenado de cirujanos ginecólogos oncólogos.

Por lo que respecta a la utilización de la técnica del ganglio centinela como un estándar de tratamiento en el cáncer de endometrio, la misma ha evolucionado aceleradamente en los últimos años. Esto se debe a dos grandes razones por un lado la posibilidad de realizar un ultra estadificación a los ganglios resecaados, dificultoso de realizar en una linfadenectomía sistemática, por el otro, la disminución en los tiempos operatorios y comorbilidades ya destacadas.

Existen múltiples estudios retrospectivos y únicamente dos prospectivos (FIRES , y FILM trial)<sup>34,37</sup> que demuestran la no inferioridad del ganglio centinela en la detección de metástasis vs la linfadenectomía sistemática. Desde el año 2018 la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propone la utilización de esta técnica reemplazando la linfadenectomía sistemática en tumores de bajo y alto riesgo. La decisión de realizar una linfadenectomía o la técnica del ganglio centinela , queda entonces sujeta a la decisión de cada grupo tratante dependiendo de su experiencia con la técnica.

#### **Nivel de evidencia B 1**

***Resumiendo, los procedimientos de estadificación quirúrgica son:***

- Anexohisterectomía total extrafascial: La misma puede ser realizada por diferentes vías de abordaje:
  - Vía laparotómica
  - Técnicas mínimamente invasivas: laparoscopia, cirugía robótica. (De elección).<sup>38</sup>

- Evaluación macroscópica del peritoneo, diafragma y superficies serosas con biopsias de lesiones sospechosas con el objetivo de excluir enfermedad extrauterina.
- La omentectomía debe realizarse en carcinomas serosos, carcinosarcoma.
- La linfadenectomía pelviana (ganglios iliacos comunes, externos e internos y obturadores) y para-aórtica, de la hasta región infra-renal estaría indicada en: Tumores de tipo histológico desfavorable (carcinoma de tipo II), compromiso miometrial mayor al 50%, compromiso del estroma cervical, adenopatías sospechosas y compromiso extrauterino de la enfermedad.
- En caso de realizar técnica de ganglio centinela, se finalizará el procedimiento con la detección de ganglios centinelas bilaterales, tener en cuenta que siempre ante un ganglio sospechoso aunque este no marque es necesario resecarlo. En el caso que en una hemipelvis no se detecte ningún ganglio centinela se deberá realizar linfadenectomía completa de ese lado y dependerá del criterio y habilidad del cirujano en completar la linfadenectomía lumboaórtica.

## **Estadificación y Tratamiento quirúrgico según estadios**

En la planificación del tratamiento en el cáncer de endometrio, se requiere una evaluación general prequirúrgica inicial y si corresponde una evaluación geriátrica en pacientes con comorbilidades y de edad avanzada, respectivamente, para adaptar la estrategia quirúrgica.

El cáncer de endometrio se asocia frecuentemente con obesidad, hipertensión y diabetes, en algunos pacientes, el alcance de la cirugía o estadificación que en teoría se requiere puede no ser factible realizarla debido a las comorbilidades. En tales casos, una evaluación de riesgo/beneficio de la cirugía puede llevar a una decisión individualizada y podría realizarse una cirugía "no estándar" o un procedimiento de estadificación limitado, como solo realizar una histerectomía total con doble anexectomía ya sea por vía vaginal, laparoscópica o laparotómica.

El alcance de la cirugía debe ser adaptado a la condición médica del paciente

### ***Nivel de evidencia B 1***

#### **Estado actual de la indicación de la Cirugía Mínimamente Invasiva.**

La anexohisterectomía más la evaluación de los territorios linfáticos lo que incluye centinela o linfadenectomía completa es la clave del tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano en pacientes no candidatas a tratamiento de preservación de la fertilidad.

La anexohisterectomía se pueden llevar a cabo mediante abordaje laparoscópico, laparotómico o vaginal. Actualmente el abordaje laparoscópico es el gold estándar preferido para el tratamiento inicial del cáncer de endometrio.

Los dos ensayos clínicos randomizados más importantes que comparan la laparoscopia con la laparotomía demostraron el beneficio de esta vía de abordaje menos invasiva: <sup>38,39</sup>

### ***A continuación se destacan los resultados más importantes de los estudios***

#### **Lap2 (2009)**

1- Las tasas de complicaciones intraoperatorias fueron similares entre los grupos. Sin embargo, la laparoscopia se asoció con significativamente menos eventos adversos postoperatorios moderados a severos (14% frente a 21%) y una menor frecuencia de hospitalizaciones de más de 2 días (52% v 94%) que la laparotomía.

2- Se informó un tiempo quirúrgico significativamente más largo para el grupo de laparoscopia en comparación con el grupo de laparotomía (204 frente a 130 minutos, respectivamente).

3- La principal desventaja de esta prueba es la alta tasa de conversión relacionada con su diseño multicéntrico. De hecho, el 25.8% de los pacientes asignados al grupo laparoscópico fueron convertidos a laparotomía, con una declaración de "mala visibilidad" informada en el 14.6% de los casos, lo que refleja la curva de aprendizaje de algunos investigadores en la realización de la linfadenectomía, esta alta tasa de conversión informada en LAP2 no debilita las conclusiones de los autores.

4- La pérdida de sangre estimada y los cambios en la hemoglobina o el hematocrito fueron consistentemente menores después de la laparoscopia.

5- Recurrencia y supervivencia después de la asignación aleatoria a la laparoscopia versus laparotomía para la estadificación quirúrgica integral del cáncer de útero.

### **Lace Trial (2017)**

El objetivo del Trabajo fue comparar si la Anexohisterectomía Laparoscópica es equivalente a la vía Laparotómica en pacientes con Cáncer de Endometrio sin tratamiento previo.

Se asignaron 353 pacientes al grupo Laparotomía y 407 al grupo Laparoscópico.

En términos de Duración en minutos del procedimiento fue significativamente menor para la vía Laparotómica 105 (35-249) vs Laparoscópica 130 (50-300)  $p < .001$ , no hubo diferencias significativas para el Nivel de Hemoglobina, el número de ganglios totales Pélvicos y Paraaórticos disecados fue mayor para la Vía Laparotómica 206 vs 161 con una Diferencia de Riesgo de -18.8 y un valor de  $P < .001$ .

Con una mediana de seguimiento de 4.5 años , la Sobrevida Libre de Enfermedad para el grupo Laparotómico fue de 81.3% y para el Laparoscópico de 81.6% con una diferencia a favor de la vía Laparoscópica del 0.3% (95% CI, -5.5% to 6.1%;  $P = .007$ ) lo que calificó como criterio de equivalencia. No hubo diferencias significativas entre los grupos para Recurrencia (28/353 en Laparotómicas [7.9%] vs 33/407 en Laparoscópicas [8.1%]; la ni en Sobrevida Global.

El abordaje por vía mínimamente invasiva es de elección en el tratamiento primario del cáncer de endometrio.

### ***Nivel de evidencia A 1***

La preservación ovárica puede ser considerado en pacientes menores de 45 años con grado 1 de carcinoma de endometrio y con invasión miometrial menor al 50% y sin enfermedad ovárica u otra enfermedad extrauterina obvia. <sup>40</sup>

### ***Nivel de evidencia B 1***

### **Rol del Ganglio Centinela.**

La técnica del ganglio centinela (GC) en el tratamiento del cáncer de endometrio no ha sido validada definitivamente de forma consensuada para su aplicación, aunque ya algunos grandes centros Americanos y Europeos lo aplican de rutina luego de haber completado su curva de aprendizaje. Ensayos prospectivos sugieren que es factible y ya se encuentra como procedimiento probable de instituir en las Guías de NCCN. <sup>41,42,34</sup>

Con la implementación de esta técnica, se aumenta la detección de ganglios linfáticos con micrometástasis y células tumorales aisladas; Sin embargo, la importancia de estos hallazgos no está clara aún. En la bibliografía se han publicado más de 1500 pacientes sometidas a este procedimiento, y las tasas de detección se sitúan entre 65-100%, bilateral en el 67%; con una sensibilidad del 67-93% y especificidad del 96%; un 5% de falsos negativos con un VPN 96-100%. El GC fue el único afectado en el 91% de los casos publicados.

Los estudios iniciales describieron un conjunto heterogéneo de técnicas de mapeo de GC, incluido el uso de diferentes tipos de trazadores como el azul patente, el Tc 99 y recientemente el verde indocianina, como también los sitios de inyección. Si bien no existe consenso sobre la técnica y la elección del marcador, ciertamente han surgido tendencias claras en la actualidad.

La inyección cervical es la aceptada por ser sencilla, reproducible y no requiere tiempo adicional complejo, equipos, imágenes o habilidades extras. Por lo tanto, aunque no hay consenso sobre el sitio óptimo de inyección, lo más difundido y aceptado es en cuello uterino .

En lo que respecta a la utilización de trazadores, se ha demostrado que la combinación del azul con el tc 99 se asemeja la utilización del verde indocianina solo.

El ensayo FILM (Fluorescence Imaging for Lymphatic Mapping) <sup>37</sup> recientemente publicado abordó definitivamente la cuestión de si el verde indocianina no era inferior al azul como agente único. La detección general de GC fue significativamente mayor para el verde que para el colorante azul (96% frente a 74%) al igual que la detección bilateral (78% frente a 31 %), con  $p = <0,0001$  para ambos análisis.

Es importante que el GC identificado no sea procesado por biopsia intraoperatoria por congelación, La técnica recomendada para el procesamiento se llama ultra estadificación y se realiza por diferido.

Se distinguen tres niveles, ultra estadificación histológica, ultra estadificación inmunohistoquímica y ultra estadificación molecular. se debe realizar un análisis más exhaustivo del mismo con mayor cantidad de cortes y utilización de técnicas inmunohistoquímicas (citoqueratina típicamente AE3 y AE 4).<sup>43</sup>

Permite un estudio más detallado, aumentando 3 veces más la probabilidad de detectar afectación ganglionar con respecto a las técnicas convencionales.

En conclusión la técnica del ganglio linfático centinela podría reducir la morbilidad asociada con la linfadenectomía estándar y puede mejorar el beneficio terapéutico de la estadificación quirúrgica en el cáncer de endometrio temprano.

### ***Nivel de evidencia B 1***

#### **Indicaciones y extensión de la Linfadenectomía.**

Aunque el efecto terapéutico de la linfadenectomía no está claro, es una parte integral de la estadificación. Las ventajas de la estadificación quirúrgica integral son una mejor definición del pronóstico y un triaje apropiado de pacientes para la terapia adyuvante. La necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y aorto-cava en todos los casos está en discusión. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales. En estadios avanzados existen estudios retrospectivos que demuestran que la realización de una linfadenectomía aorto-cava puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes. La decisión de realizar una linfadenectomía puede hacerse en base los hallazgos preoperatorios del estudio de extensión previo al tratamiento quirúrgico o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, siempre evaluando el nivel de infiltración miometrial y grado tumoral.<sup>44</sup>

***Nivel de evidencia B 1***

Los pacientes con carcinoma endometrioide de bajo riesgo (grado 1 o 2 e invasión miometrial superficial o menor al 50%) tienen un riesgo bajo (2-3%) de compromiso de los ganglios linfáticos y no se recomienda la linfadenectomía para estos pacientes.

***Nivel de evidencia B 1***

Para los pacientes con riesgo intermedio (invasión miometrial profunda mayor al 50% o invasión miometrial superficial y grado 3 ), los datos no han mostrado un beneficio de supervivencia. La linfadenectomía se puede considerar para propósitos de estadificación en estos pacientes. Considerar ganglio centinela según experiencia y disponibilidad del centro.

***Nivel de evidencia B 1***

Para pacientes con alto riesgo (grado 3 con invasión miometrial profunda mayor 50%), se debe recomendar linfadenectomía. Considerar ganglio centinela según experiencia y disponibilidad del centro.

***Nivel de evidencia C 1***

### **Estratificación de riesgo para guiar el uso de tratamiento adyuvante ESMO**

Varios grupos proponen Clasificaciones de Estratos de Riesgo para adoptar una terapéutica Intraoperatoria como la decisión o no de explorar territorios ganglionares y Postoperatoria adyuvante como así también permitir tener una idea de Pronóstico y Riesgo de Recidiva y Muerte por la enfermedad.

Por considerar que de todos es el más práctico y claro proponemos el Modelo de European Society of Medical Oncology (Esmo).

El diseño de los grupos de riesgo están basados en factores de pronóstico clínico-patológico bien definidos que incluyen: estadio FIGO, profundidad de la invasión miometrial, grado de diferenciación tumoral, tipo de tumor (endometriode versus células serosas y claras) e invasión del espacio linfovascular (IELV).<sup>44,45</sup>

<b>ESTRATIFICACION DE RIESGO ESMO</b>	
<b>BAJO</b>	Estadio I A G1-2 (tipo I) sin IELV
<b>INTERMEDIO-BAJO</b>	Estadio I B G1-2 (tipo I) sin IELV
<b>INTERMEDIO-ALTO</b>	Estadio IA G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV positivo
<b>ALTO</b>	Estadio IB G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio II Estadio III (tipo 1) sin enfermedad residual Cánceres Tipo 2
<b>AVANZADO</b>	Estadio III con Lesión Residual Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto (E Iva)
<b>METASTÁSICO</b>	Estadio IVB

El 30% de las pacientes califican dentro de Bajo Riesgo, 40% Riesgo Intermedio Bajo , 15% Riesgo Intermedio Alto y 15% Alto Riesgo.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE SEGÚN GRUPO DE RIESGO

### ¿Porque no tiene tratamiento Adyuvante el Riesgo Bajo?

Seguido al tratamiento quirúrgico en pacientes con bajo riesgo, la recurrencia local (cúpula vaginal) es el lugar de localización más frecuente, pero esto inferior al 5 %.

Varios ensayos randomizados en estadio 1 no mostraron beneficio en Supervivencia global al comparar tratamiento adyuvante (radioterapia externa o braquiterapia vs observación) en tumores de bajo riesgo. <sup>46,47</sup>

Por lo tanto pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo no se recomienda tratamiento adyuvante. En este grupo se recomienda observación

### ***Nivel de evidencia C 1***

#### **Tratamiento Adyuvante en Riesgo Intermedio Bajo**

La definición de pacientes con riesgo intermedio alto o bajo está sujeto a distintos factores de riesgo que cada ensayo determina y que generalmente no son coincidentes. Pocos trabajos hay respecto al beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con riesgo intermedio bajo exclusivamente dada la dificultad de reclutar un número representativo en este escenario.

En este grupo de pacientes la evidencia no mostró beneficio con la adición de tratamiento adyuvante en sobrevida global (SG).

Esto fue demostrado en un ensayo del Gynecologic Oncology Group 99 (GOG 99), en donde se randomizo pacientes con riesgo intermedio observación vs radioterapia. La incidencia de recurrencia local si bien muestra beneficio con la radioterapia, esta no fue estadísticamente significativa como así también la recurrencia a distancia asociándose además con mayor toxicidad y la SG fue similar en ambos grupos. <sup>48,49</sup>

Si bien la evidencia en este subgrupo de pacientes está basada en ensayos no randomizados y pocos randomizados, no se recomienda realizar radioterapia externa en este subgrupo. Otros autores sugieren administrar braquiterapia en este grupo de pacientes, pero el beneficio en disminución de recurrencia no esta claramente establecido.

En este grupo de pacientes se recomienda observación / Braquiterapia

### ***Nivel de evidencia C 1***

#### **Tratamiento Adyuvante de Riesgo Intermedio alto.**

Al igual que en el grupo anterior la evidencia respecto al beneficio de la RT externa es discutida.

El beneficio de la radioterapia externa vs observación fue evaluado en varios ensayos aleatorizados evaluando el beneficio de la misma valorando la SG, la disminución de recurrencia como la toxicidad.

El beneficio en la disminución de la recurrencia fue principalmente en la cúpula vaginal tanto en PORTEC 1 como en GOG 99.<sup>49</sup>

Por otro lado, el trabajo de ASTEC/EN5 el cual compara RT externa vs observación, no mostró ningún beneficio ni en SG ni en disminución de la recurrencia. La crítica de este ensayo es que el 51% de las pacientes del grupo observacional realizó braquiterapia. Todos los trabajos incluyendo el meta análisis de kong et al, mostró una reducción de tres veces el riesgo de recurrencia vs observación (4% vs 14%), sin beneficios en términos de SG y con aumento de toxicidad.<sup>48,49</sup>

Dado el eventual control de la braquiterapia similar a la radioterapia externa, un ensayo aleatorizado (PORTEC 2) braquiterapia vs observación con un intento de disminuir la toxicidad de la radioterapia externa. Este trabajo mostró excelente control en cuanto a recurrencia local (5 vs 3%), recurrencia a distancia (8 vs 6%), a expensas de menor toxicidad especialmente diarrea y al igual que los trabajos anteriores no mostró beneficio en SG.<sup>50</sup>

Pacientes con cáncer de endometrio riesgo intermedio alto correctamente estadificadas, con ganglios negativos.

Braquiterapia en lugar de RT externa

***Nivel de evidencia C 1***

Carcinoma inadvertido radioterapia externa

***Nivel de evidencia C 1***

### **Terapia combinada**

Conociendo que la RT disminuye el riesgo de recurrencia local pero no evalúa el riesgo de recurrencia a distancia, surge el interés de la adición de la quimioterapia a la misma.

Los datos que sugieren la administración de quimioterapia a la radioterapia surgen de un meta análisis del 2011, cuando el análisis se limita a pacientes que recibieron RT con o sin quimioterapia, se observó una tendencia a reflejar un beneficio en SG y periodo libre de enfermedad (PLE). Dentro de este estudio los trabajos no se limitaron a estadios iniciales mostrando mayor porcentaje de estadios avanzados.<sup>51</sup>

Numerosas guías recomiendan en este grupo braquiterapia seguido de quimioterapia. Recientemente se publican los resultados del ensayo GOG 249 el cual aleatorizo braquiterapia seguido de quimioterapia vs radioterapia externa en pacientes con riesgo intermedio alto y alto, no mostrando beneficio en SG ni PLE concluyendo que la RT se mantiene como una opción efectiva en el manejo de cáncer de endometrio en este grupo.

Contrariamente, se publican los resultados del ensayo PORTEC 3 en donde se aleatorizo quimioradioterapia concurrente vs radioterapia en pacientes de alto riesgo e intermedio alto, mostrando en los resultados globales beneficio en SG y PLE a favor de la quimioradioterapia concurrente pero en este subgrupo no fue estadísticamente significativo.<sup>51,52</sup>

Braquiterapia seguido de quimioterapia

### ***Nivel de evidencia A2***

Quimioradioterapia concurrente

### ***Nivel de evidencia A2***

## **Tratamiento Adyuvante de Alto Riesgo**

### **Radioterapia y quimioradioterapia secuencial y concurrente**

En general, el cáncer de endometrio de alto riesgo se caracteriza por un mayor riesgo de recurrencia pélvica y metástasis a distancia que muestran peores resultados en SG y PLE en este grupo.

Sin embargo, representa un grupo heterogéneo de pacientes, que incluye tanto carcinomas endometrioides como tipos de tumores no endometrioides, como las células serosas y claras, y varía desde el estadio IB grado 3 (con o sin LVSI, con o sin estadificación ganglionar) hasta estadios FIGO más avanzados. Esta heterogeneidad hace que la terapéutica en cada subtipo histológico sea controversial dado que la definición de alto riesgo es histopatológica en todos los trabajos randomizados sin contemplar el pronóstico biológico.

Estas pacientes tienen mal pronóstico luego del tratamiento quirúrgico solo, por lo tanto la administración de tratamiento adyuvante luego de la cirugía cumple un rol fundamental para disminuir recurrencia y mejorar SG.

Para definir el tratamiento adyuvante es necesario dividir por grupo histológico y estadios ya que incluye varios escenarios diferentes.

### **Estadios I con invasión miometrial mayor al 50% grado 3 o estadio II endometroide**

Este grupo de pacientes se recomienda la adición de radioterapia externa o braquiterapia con o sin quimioterapia.

### ***Nivel de evidencia B1***

Un ensayo aleatorizado del GOG no mostró que la adición de quimioterapia a la radioterapia mejore resultados en SG o PLE. Otro ensayo japonés e italiano mostraron los mismos resultados con la adición de quimioterapia en este escenario.

Recientemente el PORTEC 3 aleatorizo quimiorradioterapia concurrente, aquí se muestra beneficio tanto en SG como en PLE en términos globales. En este ensayo mujeres con enfermedad en estadio I-II, la SG a 5 años fue 83.8% con quimio radioterapia versus 82% con radioterapia sola (HR 0.83 [IC 95% 0.51–1.35];  $p = 0.45$ ), y la SLE fue del 81,3% con quimio radioterapia versus 77,3% con radioterapia sola (HR 0.86 [IC 95% 0.55–1.34];  $p = 0.51$ ).

Cuando se analiza dentro de este grupo al estadio II, hay controversias respecto a la adición de braquiterapia. La misma está indicada en pacientes con márgenes comprometidos, pero su beneficio en pacientes con márgenes libres no está esclarecido.<sup>53,54,55</sup>

Radioterapia externa en estadio I-II

### ***Nivel de evidencia A1***

Quimiorradioterapia en estadio I-II

### ***Nivel de evidencia A2***

Braquiterapia márgenes comprometidos

### ***Nivel de evidencia B1***

Braquiterapia seguido de quimiorradioterapia

### ***Nivel de evidencia A2***

## **Quimioterapia**

La comparación de quimioterapia vs observación, está siendo evaluado en un ensayo ENGOT-EN2-DGCG trial

### **Estadio III independientemente del tipo histológico**

Luego del tratamiento quirúrgico las pacientes con estadios III se recomienda quimiorradioterapia concurrente.

Este escenario fue mejor estudiado en el PORTEC 3 en donde pacientes aleatorizadas a quimiorradioterapia concurrente mostraron mejor PLE y SG que el grupo de la radioterapia sola. La SG a 5 años fue de 78,5 % en el grupo de quimiorradioterapia vs 68,5% en grupo de radioterapia sola (HR 0.63 [IC 95% 0.41–0.99];  $p = 0.043$ ) como así también la SLE fue de 70,9% en el grupo de quimiorradioterapia concurrente vs 58,4% en grupo de radioterapia sola (HR 0.61 [IC 95% 0.42–0.89];  $p = 0.011$ ).

Otro ensayo que evaluó estadios III fue el GOG 258 donde aleatorizo pacientes con cirugía y residuo tumoral menor a 2 cm quimio radioterapia seguido de quimioterapia vs quimioterapia sola sin mostrar diferencias en SG y SLE.<sup>52,55</sup>

Quimiorradioterapia concurrente

### ***Nivel de evidencia A1***

Quimiorradioterapia seguido de quimioterapia

***Nivel de evidencia A2*****Estadio I y II serosos, células claras, carcinosarcoma o indiferenciado**

Este grupo de pacientes si bien las recomendaciones son discutidas, las mayorías recomienda quimioterapia más radioterapia externa o braquiterapia .

Dada la reciente publicación del PORTEC 3, se recomienda en este escenario

Quimioradioterapia concurrente basado en platino.

***Nivel de evidencia A1*****TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ESTADIO IV**

Pacientes con carcinomatosis limitada a el abdomen o la pelvis pueden ser candidatas a citorreducción seguida de quimioterapia basado solo en análisis retrospectivos.

Estos muestran que pacientes con citorreducción óptima ( residuo tumoral menor 1 cm) vs citorreducción subóptima ( residuo tumoral mayor a 1 cm), se beneficien en términos de SG y PLE independientemente de su tipo histológico. Pero una opción también analizada en ensayos retrospectivos evalúa la posibilidad de realizar quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía.<sup>56,57</sup>

A pesar de la recomendación de la citorreducción, los resultados en supervivencia son inferiores a los reportados en cáncer de ovario.

Paciente que no son candidatas a tratamiento quirúrgico, deben recibir quimioterapia.

Citorreducción seguida de quimioterapia en pacientes candidatas a cirugía

***Nivel de evidencia C1***

Neoadyuvancia

***Nivel de evidencia D1***

Quimioterapia en pacientes inoperables

***Nivel de evidencia B1*****CÁNCER DE ENDOMETRIO RECURRENTE**

La mayoría de las recurrencias se producen dentro de los 3 años del diagnóstico inicial. Aunque la sintomatología es inespecífica generalmente se manifiestan con sangrado vaginal, pérdida de peso, dolor pelviano u óseo o dolor abdominal.

Pacientes con enfermedad recurrente incluyen diferentes escenarios tales como enfermedad localizada en vagina, limitada a la pelvis, o enfermedad metastásica abdominal o extra abdominal.

Toda sospecha de recurrencia debe realizarse examen físico con biopsia de áreas sospechosas, explorar áreas ganglionares y solicitar estudios por imágenes para valorar la extensión de la enfermedad. Dentro de los estudios se pueden solicitar tomografía de torax, abdomen y pelvis, resonancia magnética o PET scan o combinada con tomografía. El marcador tumoral ca 125 puede ser de ayuda particularmente en aquellas que tenían inicialmente elevado el marcador aunque ante sospecha de enfermedad diseminada debe ser solicitado independientemente del tipo histológico.

### **Pacientes con enfermedad limitada a la cúpula vaginal**

Este grupo de pacientes que fueron tratadas con tratamiento quirúrgico, el tratamiento de la recurrencia dependerá de si recibió o no radioterapia como tratamiento adyuvante previo.

#### **Sin tratamiento radiante previo**

Dos trabajos retrospectivos mostraron beneficios en SG en el grupo de pacientes que realizaron radioterapia luego de la recurrencia.

El rol de la quimioradioterapia en este grupo se está investigando en el GOG 238.

Paciente que no son candidatas a cirugía en casos seleccionados se puede plantear la opción del tratamiento quirúrgico sin tratamiento adyuvante posterior

Radioterapia en recurrencia aislada vaginal

#### ***Nivel de evidencia C1***

#### **Con tratamiento radiante previo**

Estas pacientes deben ser evaluadas en cuanto a si son o no candidatas a cirugía.

Aquellas que puedan tolerar un tratamiento quirúrgico, se recomienda la cirugía más que tratamiento adyuvante. La exenteración pelviana es la principal estrategia quirúrgica en pacientes con recurrencia y tratamiento radiante previo en pacientes altamente seleccionadas.<sup>58,59</sup>

No hay estudios que comparan cirugía con radioterapia adicional o quimioterapia aunque esta ultima opcion no esta bien estudiada.

El trabajo más grande que evalúa este escenario quirúrgico incluye 44 pacientes mostrando ligero beneficio con la cirugía.<sup>59,60</sup>

Pacientes que no son candidatas a tratamiento quirúrgico la re irradiación en una opción razonable teniendo en cuenta que incrementa la toxicidad local, mientras que las pacientes que no se pueda plantear esta opción deben ser tratadas con tratamiento médico al igual que en la enfermedad metastásica con carboplatino y paclitaxel como primera línea o si presenta receptores de estrógenos y progesterona en grado 1 y 2 evaluar la posibilidad de hormonoterapia.

Toleran cirugía, Exenteración

***Nivel de evidencia C1***

No toleran cirugía reirradiación

***Nivel de evidencia C1***

No toleran cirugía ni re irradiación tratamiento sistémico/ hormonal

***Nivel de evidencia C1***

Tratamiento con hormonoterapia

***Nivel de evidencia C1***

### **Pacientes con enfermedad limitada a la pelvis**

Este grupo de pacientes deber ser tratadas de manera similar a la las tratadas con recurrencia vaginal con o sin radioterapia.

Aquellas no tratadas con radioterapia previa, se recomienda la administración de RT con o sin tratamiento con quimioterapia (basados en resultados del GOG 209)

Aquellas tratadas con radioterapia previa se recomienda cirugía seguido de tratamiento con quimioterapia. Las no candidatas a cirugía se recomienda tratamiento médico como será descrito en pacientes con enfermedad metastásica inicial o recurrente no plausible de tratamiento quirúrgico.

No tratadas con Radioterapia

***Nivel de evidencia C1***

Tratadas con radioterapia

***Nivel de evidencia C1***

### **Pacientes con enfermedad metastásica inicial o recurrente no quirurgica**

#### **Primera línea de quimioterapia**

Este grupo de pacientes según datos del SEER (surveillance, epidemiology and end result database) tiene mal pronóstico, por lo tanto el tratamiento no es con intención curativa.

Se recomienda en pacientes como primera línea combinación de quimioterapia basada en platino. Los dos regímenes más comúnmente utilizados son carboplatino más paclitaxel o combinación de tres drogas, cisplatino, doxorubicina más paclitaxel (TAP). Se prefiere la combinación de dos drogas ya que presentan menor toxicidad y similares resultados que TAP. Estas dos opciones fueron estudiadas en el GOG 209 mostrando iguales resultados en SG y PLE a expensas de menor toxicidad en el grupo de carboplatino mas paclitaxel.El esquema TAP fue validado previamente en el ensayo GOG 117.

Quimioterapia con carboplatino paclitaxel

### ***Nivel de evidencia A1***

Quimioterapia con cisplatino, doxorubicina más paclitaxel

### ***Nivel de evidencia A2***

## **Inmunoterapia**

### **Pembrolizumab**

Para el subgrupo de pacientes con Inestabilidad Microsatelite (MSI) y enfermedad metastásica ha sido aprobado el uso de Pembrolizumab , un Anticuerpo, que se une al receptor de apoptosis programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.

En un ensayo clínico recientemente publicado los tumores MSI respondieron a Pembrolizumab, obteniendo en algunos casos enfermedad estable por más de 6 meses , y en algunos casos elevaron la sobrevida libre de enfermedad. Desafortunadamente la mayoría de los Endometrioides (72%) y Serosos (98%) son del grupo Genético de Baja o Alta Copia con pérdida de evidencia de MSI.

En la cohorte de pacientes del KEYNOTE-28 study el 48% tuvieron expresión de PD-L1, 24 pacientes que habían recibido múltiples regímenes de quimioterapia , 3 pacientes tuvieron Respuesta parcial y dos pacientes tuvieron respuestas duraderas al momento del reporte del estudio. <sup>61</sup>

Trials representativos se encuentran ongoing como el AtTEnd trial (Fase 3) y el KEYNOTE-775 que seguramente aportarán más datos sobre la aplicabilidad de estas drogas en pacientes con Cáncer de Endometrio avanzado. <sup>61,62</sup>

## **Terapia endocrina como primera línea o luego de primera línea**

Se recomienda endocrinoterapia en pacientes que no pueden realizar quimioterapia o cirugía. También es una opción posible como segunda línea de quimioterapia. <sup>63</sup>

La respuesta a la hormonoterapia es más favorable en pacientes con carcinoma endometroide grado 1-2, receptores de estrogenos y progesterona positivos y enfermedad asintomática. <sup>64,65</sup>

El porcentaje de respuesta con la endocrinoterapia varía entre 15-30 % en pacientes con tumores de bajo grado. Dentro de las opciones hormonales están acetato de megestrol en secuencia con tamoxifeno como primera elección. Otras opciones con menor evidencia son la progestina, tamoxifeno monodroga, inhibidores de aromatasa (letrozol o anastrozol).

Tratamiento Hormonal como primera línea o luego de primera línea

### ***Nivel de evidencia C2***

Tratamiento hormonal en pacientes que no toleran quimioterapia

### ***Nivel de evidencia C1***

#### **Tratamiento Conservador de la fertilidad**

En el manejo terapéutico del cáncer de endometrio existe un subgrupo de mujeres con deseo de preservar su fertilidad que pueden tratarse sin la necesidad de realizarles una anexohisterectomía como tratamiento primario.

Debido al retraso en la búsqueda de embarazo por factores socio-culturales y a que la tasa de obesidad mundial aumenta año tras año este grupo dejó de ser despreciable y dependiendo del país que analicemos esta varía de manera significativa. No existen datos epidemiológicos fidedignos en Argentina respecto a esta entidad pero se estima que cerca del 9% de la incidencia de cáncer de endometrio se produce en mujeres menores de 45 años y menos del 4% en menores de 40 años.<sup>66</sup>

En el asesoramiento de pacientes con deseo de conservar su fertilidad es de suma importancia informarles que este tratamiento no es el definitivo, que existe una tasa de respuesta completa que ronda entre el 75-80% dependiendo de los grupos de estudios<sup>67,68,69</sup> y que existe un riesgo de recaída, aun con respuesta completa de 30-40%. Por lo tanto es imperativo completar el tratamiento quirúrgico al concluir la paridad ya que dicho riesgo se mantiene en el tiempo.

Existe una serie de recomendaciones, que deberían cumplirse luego del asesoramiento para lograr obtener la máxima respuesta a este tratamiento.

- 1- Pacientes menores de 45 años con deseos de fertilidad.
- 2- Tipo histológico endometriode o mucinoso G1-G2 (Preferentemente diagnosticado por patólogo con experiencia en tumores ginecológicos).
- 3- Descartar enfermedad extrauterina y eventual asociación con cáncer de ovario sincrónico (11%), con eco transvaginal, TAC, o RMN (preferentemente)
- 4- Confirmar: Estadio I G1-G2 (histeroscopia), sin sospecha de invasión miometrial profunda por RMN.
- 5- No evidencia de Síndrome de Lynch II. (5% de pacientes con cáncer de endometrio presentan un Sme de Lynch)
- 6- Posibilidad de seguimiento estricto.
- 7- Solicitud de tratamiento conservador y consentimiento informado.
- 8- Ausencia de entidad que contraindique el embarazo o el uso de la medicación sugerida.

### **Nivel de evidencia B 1**

**Tratamiento:** Los tratamientos más utilizados son:

- 1-Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG),20 mcg día.
- 2-Medroxiprogesterona 500 mg /día.
- 3-Megestrol 160 mg /día.

### **Nivel de evidencia A 1**

#### **Seguimiento**

El seguimiento debe ser estricto, el primer control se realiza a los 3 meses de comenzado el tratamiento, luego a los 6 meses, y en el caso de respuesta cada 6 meses por un año. Se evaluará con histeroscopia y biopsia de endometrio.(cuatro caras anterior, posterior y laterales)

En pacientes no respondedoras debe instaurarse el tratamiento quirúrgico estándar luego de los 6 meses de tratamiento. Se ha destacado que en este grupo de pacientes con baja respuesta existe un porcentaje más elevado de pacientes con IMC alto y de mayor tamaño uterino que en el resto de las pacientes.<sup>68,70</sup>

En pacientes respondedoras, evaluar con la paciente la realización del tratamiento quirúrgico luego de completar su paridad.

La alternativa de tratamiento conservador de la fertilidad en cáncer de endometrio debe ser manejada por un ginecólogo oncólogo, siendo recomendable la asociación con un especialista de fertilidad, aclarando los riesgos a la paciente y con consentimiento informado.

### **Nivel de evidencia A 1**

### **Futuro: Clasificación Molecular del Cáncer de Endometrio.**

El estudio del atlas de genómica del cáncer de endometrio (The Cancer Genome Atlas) del Instituto de Cáncer de Estados Unidos, publicado en el año 2013<sup>68,70,71</sup> incluyó un análisis genómico, transcriptómico y proteómico de 373 cánceres de endometrio que permitió clasificar los tumores en 4 grandes subgrupos:

**-Ultramutados en polimerasa (POLE ultramutated):** Son tumores endometrioides que tienen alto número de mutaciones en la exonucleasa dominante POLE que incrementa el número de mutaciones, estimulando la tumorigénesis. Los tumores de endometrioides de bajo grado representan el 6,4% de este cohorte del The Cancer Genome Atlas (TCGA), y los de alto grado el 17,4%. Son tumores asociados a pacientes jóvenes (<60 años) y tendrían un pronóstico favorable. Podrían permitir un manejo conservador en mujeres jóvenes con deseo de embarazo y Posible tratamiento hormonal.<sup>72,73</sup>

**-Hipermutados con inestabilidad de microsatélites:** Presentan gran cantidad de mutaciones y disminución del número de copias, pero sin mutación del gen de la polimerasa. La expresión del gen MLH1 está disminuida en este grupo de tumores. Es un gen relacionado con la reparación de errores del ADN y está frecuentemente mutado en el síndrome de Lynch. Presentan también aberraciones genéticas con bajo número de copias, delección de RPL22 (proteína ribosomal de L22, relacionada con la síntesis proteica) y mutaciones en KRAS y PTEN, además de 42 alteraciones en otros genes IgH y en vías metabólicas cuya relación con el cáncer de endometrio era desconocida. Este subgrupo es representado por el 28,6% de los tumores endometrioides de bajo grado y 54,3% de los endometrioides de alto grado en el estudio del TCGA.

**-Con disminución del número de copias:** Este subgrupo tiene mutaciones en 16 genes diferentes, con frecuente alteración de PI3K (92% de los tumores), alteración en la vía de RTK/RAS/ $\beta$ -catenin (83%) y mutaciones somáticas en CTNNB1 (52%). Este subgrupo incluye carcinomas endometrioides de bajo grado (60%), endometrioides de alto grado (8,7%), serosos (2,3%) y carcinomas de histología mixta (25%).

**-Con aumento del número de copias:** Este grupo de tumores presenta alteraciones que dan lugar a la desregulación del ciclo celular (CCNE1, PIK3CA, MYC y CDKN2A) y mutación del gen TP53 (90%). Las mutaciones de los genes PTEN y KRAS son muy infrecuentes y son de mal pronóstico. Incluye casi todos los tumores serosos (97,7%), 75% de los de histología mixta y el 19,6% de los carcinomas endometrioides de grado 3.

La clasificación genómica y las distintas clasificaciones del cáncer de endometrio tienen implicaciones pronósticas y sobre la elección del tratamiento, además de poder guiar estudio sobre dianas terapéuticas específicas.

Integrar los marcadores moleculares con los parámetros histopatológicos puede aportar el mayor valor pronóstico. La utilización de biomarcadores como P53 puede contribuir a la identificación de los tumores de mal pronóstico, que podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante y también definir aquellos casos que pueden evitar la radio o quimioterapia a pesar de su grado histológico. La identificación de biomarcadores en los tumores puede ayudar a predecir la sensibilidad o resistencia de los mismos a los distintos esquemas de quimioterapia así como indicar cirugías conservadoras de la fertilidad en mujeres jóvenes con bajo riesgo de enfermedad metastásica.

## **Bibliografía**

### **Generalidades**

1. Torre, L. A., Islami, F., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **26**, 444–457 (2017).
2. Colombo, N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **27**, 16–41 (2016).
3. Sjögren, L. L., Mørch, L. S. & Løkkegaard, E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* **91**, 25–35 (2016).
4. Barry, J. A., Azizia, M. M. & Hardiman, P. J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* **20**, 748–758 (2014).
5. Fisher, B. et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **90**, 1371–1388 (1998).
6. Esposito, K. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* **45**, 28–36 (2014).
7. Luo, J. et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *British Journal of Cancer* **111**, 1432–1439 (2014).
8. Lancaster, J. M., Powell, C. B., Chen, L.-M., Richardson, D. L. & SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol. Oncol.* **136**, 3–7 (2015).
9. Ryan, N. A. J. et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genetics in Medicine* (2019).  
doi:10.1038/s41436-019-0536-8

### **Clasificación del Cáncer Endometrial**

10. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **15**, 10–17 (1983).
11. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **66**, 7–30 (2016).
12. Cancer Genome Atlas Research Network *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **497**, 67–73 (2013).
13. Joiner, A. K., Quick, C. M. & Jeffus, S. K. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **34**, 40–46 (2015).
14. Sanderson, P. A., Critchley, H. O. D., Williams, A. R. W., Arends, M. J. & Saunders, P. T. K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update* (2016). doi:10.1093/humupd/dmw042
15. Walker, R. A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Histopathology* **46**, 229–229 (2005).
16. Xiong, J. *et al.* Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **23**, 1231–1236 (2013).

### **Factores Pronósticos en Cáncer de Endometrio**

17. Mangioni, C., De Palo, G., Marubini, E. & Del Vecchio, M. Surgical pathologic staging in apparent stage I endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* **3**, 373–384 (1993).
18. Creasman, W. T. *et al.* Carcinoma of the corpus uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **83 Suppl 1**, 79–118 (2003).
19. Milosevic, M. F., Dembo, A. J. & Thomas, G. M. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer* **2**, 225–235 (1992).
20. Gal, D., Recio, F. O., Zamurovic, D. & Leon Tancer, M. Lymphovascular space involvement—A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* **42**, 142–145 (1991).

21. Fukuda, K. *et al.* Prognostic Significance of Progesterone Receptor Immunohistochemistry in Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology* **69**, 220–225 (1998).
22. Byron, S. A. *et al.* Inhibition of Activated Fibroblast Growth Factor Receptor 2 in Endometrial Cancer Cells Induces Cell Death Despite PTEN Abrogation. *Cancer Research* **68**, 6902–6907 (2008).
23. Meis, J. M. & Dwayne Lawrence, W. The Immunohistochemical Profile of Malignant Mixed Mullerian Tumor: Overlap with Endometrial Adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Pathology* **94**, 1–7 (1990).

### **Diagnóstico**

24. Alcázar, J. L. *et al.* Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Oncol.* **28**, e86 (2017).
25. Alcázar, J. L. *et al.* Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **46**, 405–413 (2015).
26. Kolhe, S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *International Journal of Women's Health* **10**, 127–136 (2018).
27. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group *et al.* Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol. Oncol.* **134**, 385–392 (2014).
28. Otero-García, M. M. *et al.* Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging* **10**, 19 (2019).
29. Thieme, S. F. *et al.* Preoperative Evaluation of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma: Prospective Intra-individual Comparison of Magnetic Resonance Volumetry, Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Anticancer Research* **38**, 4813–4817 (2018).
30. Bogani, G. *et al.* Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **27**, 1685–1693 (2017).

### **Estadificación**

31. Cancer, A. J. C. on & American Joint Committee on Cancer. Corpus Uteri. *AJCC Cancer Staging Manual* 403–418 (2010). doi:10.1007/978-0-387-88441-7\_36
32. Freeman, S. J. *et al.* The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics* **32**, 1805–1827 (2012).
33. Website. Available at: National Cancer Institute. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. January 19, 2018. Accessed at [www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq/](http://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq/) on January 31, 2019. (Accessed: 1st September 2019)
34. Rossi, E. C. *et al.* A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology* **18**, 384–392 (2017).
35. Abu-Rustum, N. R. *et al.* The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecologic Oncology* **103**, 714–718 (2006).
36. Cardosi, R. J., Cox, C. S. & Hoffman, M. S. Postoperative Neuropathies After Major Pelvic Surgery. *Obstetrics & Gynecology* **100**, 240–244 (2002).
37. Frumovitz, M. *et al.* Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* **19**, 1394–1403 (2018).

### **Tratamiento quirúrgico según estadios**

38. Janda, M. *et al.* Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer. *JAMA* **317**, 1224 (2017).
39. Walker, J. L. *et al.* Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5331–5336 (2009).
40. Matsuo, K. *et al.* Recurrence, death, and secondary malignancy after ovarian conservation for young women with early-stage low-grade endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* (2019).

doi:10.1016/j.ygyno.2019.08.007

41. Mariani, A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology* **109**, 11–18 (2008).
42. Kumar, S. et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* **127**, 525–531 (2012).
43. Euscher, E. et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **37**, 242–251 (2018).
44. Todo, Y. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* **375**, 1165–1172 (2010).
45. Colombo, N. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **24**, vi33–vi38 (2013).

#### **Tratamiento adyuvante según grupo de riesgo**

46. Kong, A., Johnson, N., Kitchener, H. C. & Lawrie, T. A. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012).  
doi:10.1002/14651858.cd003916.pub4
47. Sorbe, B. et al. Intravaginal Brachytherapy in FIGO Stage I Low-Risk Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* **19**, 873–878 (2009).
48. ASTEC/EN.5 Study Group 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* **373**, 137–146 (2009).
49. Keys, H. M. 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. *Gynecologic Oncology* **92**, 744–751 (2004).
50. Nout, R. A. et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* **375**, 816–823 (2010).
51. Johnson, N., Bryant, A., Miles, T., Hogberg, T. & Cornes, P. Adjuvant chemotherapy for

- endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003175 (2011).
52. de Boer, S. M. *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2019). doi:10.1016/S1470-2045(19)30395-X
53. Plaxe, S. F1000Prime recommendation of Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature* (2019). doi:10.3410/f.735572986.793560785
54. Boer, S. M. de *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* **17**, 1114–1126 (2016).
55. Wright, J. D. *et al.* Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **200**, 419.e1–7 (2009).
56. Barlin, J. N., Puri, I. & Bristow, R. E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* **118**, 14–18 (2010).
57. Landrum, L. M. *et al.* Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol. Oncol.* **112**, 337–341 (2009).
58. Jhingran, A., Burke, T. W. & Eifel, P. J. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* **56**, 1366–1372 (2003).
59. Dewas, S. *et al.* Robotic image-guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. *Radiat. Oncol.* **6**, 77 (2011).
60. Huh, W. K. *et al.* Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *International Journal of Gynecological Cancer* **17**, 886–889 (2007).
61. Ott, P. A. *et al.* Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed

Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J. Clin. Oncol.* **35**, 2535–2541 (2017).

62. Moore, K. N. & Pignata, S. Trials in progress: IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39. A Phase III, multicenter, randomized study of atezolizumab versus placebo administered in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab to patients with newly-diagnosed stage III or stage IV ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* (2019). doi:10.1136/ijgc-2018-000071

63. Fleming, G. F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J. Clin. Oncol.* **25**, 2983–2990 (2007).

64. Singh, M., Zaino, R. J., Filiaci, V. J. & Leslie, K. K. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* **106**, 325–333 (2007).

65. Markman, M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *European Journal of Cancer* **41**, 673–675 (2005).

### **Tratamiento Conservador de la fertilidad**

66. Website.

67. Westin, S. *et al.* Prospective phase II trial of the Levonorgestrel Intrauterine System (Mirena) to treat complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* **125**, S9 (2012).

68. Pal, N. *et al.* Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet. Gynecol.* **131**, 109–116 (2018).

69. Maggiore, U. L. R. *et al.* Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology* **30**, (2019).

70. Gonthier, C. *et al.* Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* **133**, 33–37 (2014).

### **Futuro: Clasificación Molecular del Cáncer de Endometrio**

71. Network, T. C. G. A. R. & The Cancer Genome Atlas Research Network. Erratum: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **500**, 242–242 (2013).
72. McConechy, M. K. *et al.* Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J. Pathol.* **228**, 20–30 (2012).
73. Billingsley, C. C. *et al.* Polymerase  $\epsilon$  (POLE) mutations in endometrial cancer: Clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer* **121**, 386–394 (2015).