

NOVEDADES DESDE LA VERSIÓN ANTERIOR

Es la primera versión del protocolo

INDICE

1. Justificación y Objetivos.
2. Tipos histológicos y clasificación molecular.
3. Informe anatomopatológico.
4. Diagnóstico.
5. Estadificación.
6. Tratamiento quirúrgico.
7. Preservación de la fertilidad.
8. Tratamiento adyuvante.
9. Tratamiento radioterápico.
10. Seguimiento.
11. Recaída.
12. Bibliografía.
13. Indicadores de calidad.
14. Autores. Grupo multidisciplinar.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de endometrio (EC) es el tumor ginecológico maligno mas frecuente en España y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario. Debido al aumento en la esperanza de vida y a patologías como la obesidad, la diabetes o la hipertensión, se ha producido un aumento en la incidencia en torno al 1% anual.

En cuanto a la edad, la mayoría se diagnostican por encima de los 55 años, pero en torno a un 25% se diagnostican antes y entre un 5-6% entre los 35-44 años. Siendo importante descartar síndromes genéticos y la preservación de la fertilidad en estas pacientes.

Los cambios en la clasificación molecular, tipos histológicos y la aplicación de dos grados alto y bajo, así como la implantación del ganglio centinela en el tratamiento, justifican un nuevo protocolo para diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio.

El manejo del cáncer de endometrio es multidisciplinar e involucra a ginecólogos, patólogos, radiólogos, nucleares, oncólogos radioterapéuticos, oncólogos médicos y cirujanos. Es esencial que todos los profesionales sigan los mismos criterios científicos basados en la mejor evidencia disponibles en este momento.

Esta guía tiene como objetivo unificar los criterios de todos los especialistas que participan tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y seguimiento de esta patología. Al seguir estos criterios, se puede mejorar la calidad de la atención y los resultados clínicos para las pacientes con cáncer de endometrio.

2. TIPOS HISTOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

La OMS en 2020 recomienda usar la siguiente clasificación según los tipos histológicos:

- Carcinoma Endometriode.
- Carcinoma Seroso.
- Carcinoma células claras.
- Carcinosarcoma.
- Otras: neuroendocrino, indiferenciado, mixto, inusual (escamoso, mucinoso y mesonéfrico-like).

La clasificación histopatológica dualista tradicional acuñada por Bokhman divide el carcinoma de endometrio (CE) en dos grupos:

- Tipo I: subtipo endometriode (CEE).
- Tipo II o alto grado: Todos los demás subtipo no endometriode: seroso, células claras, indiferenciado, mixto (CENE). Se asocian con un mayor riesgo de recaída que el tipo I.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realiza una clasificación binaria según el grado histológico para carcinoma endometriode o mucinoso. Los carcinomas serosos, de células claras, neuroendocrinos de células pequeñas o grandes, indiferenciados/desdiferenciado o carcinosarcomas son en general considerados de alto grado y no se recomienda gradar.

- EC bajo grado: grado 1 (G1) y el grado 2 (G2).
- EC alto grado: grado 3 (G3)

La estadificación del CE es quirúrgica, siendo realizada según las normas de estadificación FIGO publicadas en 2009 (Anexo 1) lo que nos permite clasificar el CE en estadio inicial (FIGO I-II) o avanzado (III-IV) una vez realizada la cirugía.

Recientemente la clasificación FIGO 2023 los distingue en dos categorías: tipos histológicos no agresivos y tipos histológicos agresivos.

- Tipos histológicos no agresivos: CEE G1 y G2.
- Tipos histológicos agresivos: CEE G3 y todos los demás tipos histológicos de carcinoma de endometrio.

Tipos de infiltración

La evaluación de la infiltración tumoral se realiza midiendo el componente infiltrante desde la unión endometriometrial y reportarla al grosor del miometrio; la unión endo-miometrial es irregular y

puede prestar dificultades de medición en algunos casos.

La misma regla de medición se aplica también en carcinomas originados en focos de adenomiosis. Los focos de carcinoma desarrollados sobre focos de adenomiosis no deben ser considerados carcinomas infiltrantes salvo que se identifique claramente el componente infiltrante.

El componente infiltrante de un carcinoma desarrollado sobre foco de adenomiosis no debe ser considerado como nivel máximo de profundidad cuando le acompaña un carcinoma infiltrante desarrollado en el endometrio de superficie.

En tumores exofíticos no se informa el grosor del tumor.

1- infiltración de tipo clásico – glándulas, cordones de contorno irregular o células tumorales aisladas acompañadas de una respuesta estromal desmoplásica, mixoide o inflamatoria.

2- infiltración de tipo expansivo – con borde bien circunscrito con el miometrio, con mínima respuesta desmoplásica que son difícil de medir si no se dispone de unión endometrio miometrial en la misma sección.

3- infiltración similar a la adenomiosis – es también una infiltración de tipo expansivo caracterizada por islotes de células tumorales entremezcladas con las fibras musculares del miometrio.

4- infiltración de tipo MELF (microcystic, elongated and fragmented) – caracterizada por glándulas quísticas o células tumorales aisladas acompañadas por un estroma fibromixoide e infiltrado linfoide de tipo neutrofilo. A veces, las células presentan un aspecto histiocitoide con citoplasma abundante eosinofila. Este tipo de infiltración tumoral ha sido relacionada con invasión linfovascular y metástasis ganglionares incluso en casos de carcinomas bien diferenciados siendo presente en aproximadamente 15% de los carcinomas de grado 1 y 2.

5- Infiltración difusa o en glándulas aisladas – a veces sin respuesta estromal y glándulas bien diferenciadas conocida también como patrón similar a adenoma maligno.

Invasión vascular

Aparece en 5-15% de los casos y está frecuentemente asociada con el subtipo MELF de invasión y con los subtipos MSI inestables de carcinomas endometriales.

Por las implicaciones pronósticas y terapéuticas, debe ser cuantificada como:

- focal
- extensiva/substancial (>5 vasos)

Se han identificado **factores de alto riesgo** de enfermedad recurrente:

- Subtipo histológico no endometriode.
- Grado histología G3.
- Invasión miometrial 50%.
- Ganglio linfático con metástasis.
- Diámetro tumoral > 2 cm.

- Invasión del espacio linfovascular (LVSI) **sustancial** es un importante factor de mal pronóstico. Definida como la presencia de 5 o más vasos de LVSI en un portaobjetos de hematoxilina y eosina.
- Expresión L1CAM.

Clasificación molecular:

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las clasificaciones tradicionales carecen de reproducibilidad y rendimiento, dificultando los avances en la implementación de la medicina de precisión. Esto dificulta futuros ensayos clínicos con enfoques específicos que exigen la inclusión de cánceres con similitudes moleculares.

La clasificación del CE propuesta originalmente del proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) resuelve este propósito, ya que se basa en la combinación de carga mutacional somática y alteraciones del número de copias somáticas.

Tiene en cuenta mutaciones en el dominio exonucleasa del ADN polimerasa épsilon (POLEmut), la mutación de POLE implica mejor pronóstico.

Técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) con inmunotinción de al menos dos proteínas (PMS2 y MSH6) y en el caso de pérdida de expresión de alguna de ellas se analizaran MLH1 y MSH2, la pérdida completa de la expresión de uno o más de estas proteínas MMR es suficiente para el diagnóstico de MMR-deficiente (MMRd) o inestable, lo cual tiene interés en el screening del síndrome de Lynch, los casos con inestabilidad microsatélite deberán ser derivados a Consejo Genético (Ver Figura 1).

Por lo tanto, en la evaluación inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras de ADN

- Sin pérdida de tinción: poca probabilidad de inestabilidad microsatelitaria (Estable).
- Pérdida de expresión nuclear del MLH1 y PMS2: impone estudio de metilación del promotor del MLH1 cuya presencia es concordante con un tumor esporádico mientras que su ausencia sugiere un síndrome de Lynch.
- Pérdida de expresión de MSH2 y MSH6: alta probabilidad de síndrome de Lynch (se recomienda estudio de las mutaciones germinales de los dos genes y si las dos son negativas se recomienda estudio del EPCAM).
- Pérdida aislada de expresión del MSH6: alta probabilidad de síndrome de Lynch (se recomienda estudio de las mutaciones germinales).
- Pérdida aislada de expresión del PMS2: alta probabilidad de síndrome de Lynch (se recomienda estudio de las mutaciones germinales).

Así como la mutación de TP53 entendido como p53 mutado o anómalo (p53 abn) con peor pronóstico y el tipo p53 wild-type o no mutado con mejor pronóstico. El estudio inmunohistoquímico de p53 es bueno, aunque no es una aproximación perfecta de TP53mut.

–**P53abn**: equivalente a mutación TP53, en IHQ:

- 1.1. Patrón de sobreexpresión: casos con *positividad intensa y difusa nuclear*.

–1.2. Patrón null: casos con *ausencia total de tinción nuclear*. Es necesario observar tinción (débil y focal) en tejido estromal o no tumoral adyacente como control interno.

–1.3. Patrón *citoplasmático* en células tumorales (excepcional).

–**P53wt**: equivalente a patrón no mutado/wild-type, en IHQ:

–1.1 Tinción nuclear débil parcheada y/o focal.

En base a la clasificación TCGA se han establecido cuatro **grupos moleculares** con significación pronóstica:

- POLE mutado o ultramutado. (Pronóstico bueno).
- Grupo hipermutado: Inestabilidad microsatélite (MMRd). (Pronóstico intermedio).
- Grupo no específico (NSMP): POLE no mutado, MMR estable y p53 no mutado. (Pronóstico intermedio).
- Grupo p53 abn. (Pronóstico desfavorable).

Esta clasificación ha permitido una desescalada de la adyuvancia en pacientes POLE mut, así como de un mayor beneficio de QT en la adyuvancia de CE p53abn. Por lo tanto, la clasificación molecular tiene el potencial de mejorar el manejo del paciente, reduciendo el exceso y bajo tratamiento.

En base a los descrito anteriormente las recomendaciones en la clasificación del cáncer de endometrio son:

- Tipo histológico, grado FIGO, invasión miometrial y LVSI (focal/sustancial) debe describirse para todos los CE.
- Se recomienda la Clasificación molecular a través de IHC para proteínas p53 y MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) y secuenciación (POLE). Actualmente en el HUVN se realizará en G3 y en pacientes de alto riesgo quirúrgico.
- Receptores de estrógeno y progesterona, que son particularmente importantes para las histologías endometrioides.
- Her2 en el caso de tumores serosos estadio III-IV recurrentes.
- En esta fase de transición, en la que existen las dos clasificaciones de cáncer de endometrio, los CE que no han sido clasificados molecularmente deben designarse como CE no especificado (EC-NOS). En este caso clasificaremos los grupos de riesgo en base a la tabla 1 (Anexo 2).

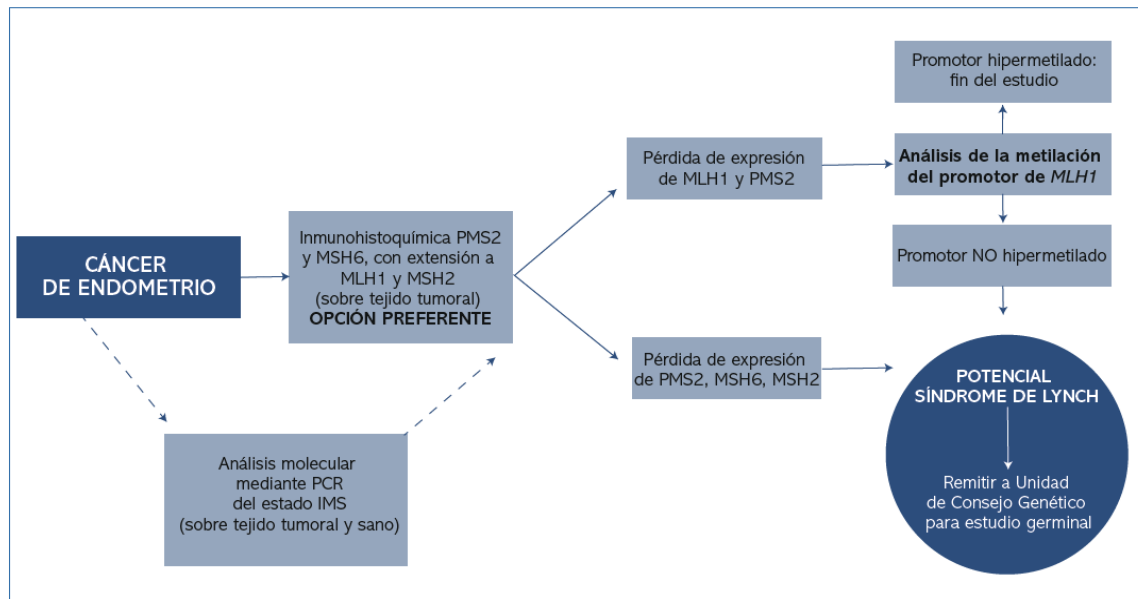


Figura 1. Algoritmo diagnóstico síndrome Lynch. Figura de Protocolo SEGO 2023.

3. INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

El informe de la pieza quirúrgica debe incluir:

Macroscópicos:

- 1- Tipos de muestra (tipo de biopsia o de pieza quirúrgica) y piezas remitidas.

Microscópicos:

- 1- Tipo histológico (OMS, 2021).
- 2- Grado histológico FIGO (para carcinomas endometrioides).
- 3- Invasión miometrial.
- 4- Invasión vascular-linfática (focal o extensa).
- 5- Invasión del estroma cervical.
- 6- Afectación parametrial (si se remite parametrio).
- 7- Afectación vaginal (si se remite).
- 8- Afectación de epiplón (si se remiten).
- 9- Afectación de biopsias peritoneales (si se remiten).
- 10- Afectación de la serosa uterina.
- 11- Afectación anexial.

- 12- Afectación de márgenes de resección.
- 13- Metástasis ganglionares (células tumorales aisladas, micro o macrometástasis).
- 14- Técnicas inmunohistoquímicas y moleculares practicadas. Con clasificación molecular.
- 15- Estadío patológico provisional.

Otros datos del informe que son prescindibles:

Macroscópicos:

- 1- Localización del tumor.
- 2- Tamaño del tumor.
- 3- Clave de secciones de bloques de parafina.
- 4- Tamaño del epiplón (si es remitido).

Diagnóstico:

- 1- Subtipo tumoral en las neoplasias neuroendocrinas.
- 2- Porcentaje de componentes en los carcinosarcomas.
- 3- Porcentaje de invasión miometrial.
- 4- Distancia del tumor mioinvasivo de la serosa.
- 5- Afectación del epitelio cervical.
- 6- Afectación del segmento uterino inferior.
- 7- Profundidad de invasión del estroma cervical en los tumores en estadio II.
- 8- Distancia de los márgenes de resección cervicales.
- 9- Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral.
- 10- Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal.
- 11- Afectación extracapsular en ganglios linfáticos.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizará mediante:

- Exploración física.
- Ecografía (grosor endometrial >3 mm en pacientes sintomáticas).
- Biopsia endometrial.
- Histeroscopia (no recomendada de primera elección).
- Se realizará clasificación molecular en la biopsia siempre que la muestra sea suficiente para garantizar la realización previa al momento de indicación de adyuvancia por los tiempos de realización de la prueba en la actualidad.

5. ESTADIFICACIÓN

Dependerá de:

- Extensión de la enfermedad (enfermedad confinada al útero o enfermedad extrauterina)
- Tipo y grado histológico tumoral.

- RM pélvica: en estadios iniciales I-II.
- TAC (toraco-abdomino-pélvico) en estadios avanzados e histológica de alto grado.
- PET-TAC: no recomendado en la evaluación preoperatoria de rutina.
- Marcadores tumorales, no recomendados inicialmente.

6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

-La base del tratamiento del CE es la **histerectomía total con doble anexectomía**.

-La preservación ovárica es posible (realizando salpinguectomía bilateral) en:

- Pacientes < 45 años.
- Carcinomas endometrioides de bajo grado histológico (IA G1).
- Infiltración miometrial <50%.
- Ausencia de afectación ovárica o enfermedad extrauterina.
- En pacientes que no se sospeche mutación BRCA o síndrome de Lynch.

-La **linfadenectomía pélvica y aorta-cava** sólo en pacientes con riesgo de enfermedad ganglionar. Escaso valor en estadios iniciales.

6.1. VIA DE ABORDAJE

-El abordaje mínimamente invasivo (laparoscópico o robótico) tiene los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta con una recuperación más rápida y menor morbilidad.

-Puede realizarse vía vaginal en pacientes con contraindicación de vía abdominal o comorbilidades.

-Cirugía abierta es de elección en estadios avanzados.

6.2. BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)

- El verde de indocianina con inyección cervical es la técnica de elección.
- Se recomienda la ultraestadificación del Ganglio centinela (GC) bien con hemotoxilina-eosina o por técnica OSNA. Para ello se realizarán cortes seriados de todo el ganglio alternando la tinción con hematoxilina-eosina y tinción con citoqueratinas. En los casos en que se realice el

análisis del GC mediante la técnica OSNA es recomendable la realización de citoqueratina 19 en la biopsia endometrial de diagnóstico. En el informe se indicará si se trata de:

	H&E + CK	OSNA
Macrometástasis	> 2 mm	más de 5×10^3 copias
Micrometástasis	> 0,2-2 mm	$2,5 \times 10^3$ y 5×10^3 copias
Células tumorales aisladas	< 0,2 mm	< $2,5 \times 10^3$ copias

- Debe realizarse en todas las pacientes con CE confinado al útero en la estratificación preoperatoria.

6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECOMENDADO SEGÚN GRUPO DE RIESGO PREOPERATORIO

1. En **Estadios preoperatorio iniciales**: el tratamiento dependerá del **grupo de riesgo preoperatorio** al que pertenezca el tumor (Tabla 1 Clasificación de riesgo, Anexo 2).

-Riesgo bajo: Histerectomía con doble anexectomía y BSGC.

- En estadio FIGO IA G1-2 si no detección del GC o técnicamente no es posible realizarlo no se realizará linfadenectomía.
- Se recomienda en tumores >2cm.
- La BSGC se podrá omitir si es sobre pólipo (extraído completamente por histeroscopia).

-Riesgo intermedio: Histerectomía con doble anexectomía, BSGC o linfadenectomía pélvica (LP) bilateral y aorto-cava opcional (LPAo).

- Si no esta disponible la BSGC o no drenaje de GC a una o dos hemipelvis solo se realizará linfadenectomía pélvica.
- Si GC patológico para micro o macrometástasis en biopsia intraoperatoria solo se recomienda extirpar las adenomegalias y realizar la linfadenectomía paraaórtica.

-Riesgo intermedio-alto: Histerectomía con doble anexectomía, BSGC y Linfadenectomía Pélvica y Aorto-cava +/- Omentectomía (serosos, carcinosarcomas, indiferenciados y células claras (La omentectomía se puede omitir en *estadio I de células claras*)).

- La BSGC permite la ultraestadificación (se recomienda en todos los casos).
- Si GC positivo para micro o macrometástasis sólo se recomienda extirpar si hay alguna adenomegalia y realizar la linfadenectomía paraaórtica.
- Si GC negativo realizar linfadenectomía pélvica y paraaórtica.
- Exploración de cavidad abdominal, biopsia de lesiones sospechosas, omentectomía inframesocólica (tumores serosos, carcinosarcomas o indiferenciados).

-**Riesgo alto:** Histerectomía con doble anexectomía y citorreducción con o sin Linfadenectomía Pélvica y Aorto-cava +/- Omentectomía.

- En estadio I-II si estaría indicado hacer BSGC. En estadio III-IV no hacer BSGC, en este caso la linfadenectomía pélvica y paraórtica no debe ser sistemática, solo ganglios aumentados.

2. En **Estadio preoperatorio avanzado (grupo de riesgo avanzado metastásico):**

- Histerectomía con doble anexectomía y citorreducción intentando no enfermedad residual con o sin LP y LPAo.
- En estadios IVA puede considerarse la exenteración si se puede realizar citorreducción óptima.
- En estadio IVB citorreducción óptima si no existe contraindicación.
- En enfermedad metastásica a distancia y síntomas de dolor o sangrado puede considerarse la histerectomía con doble anexectomía con intención paliativa.

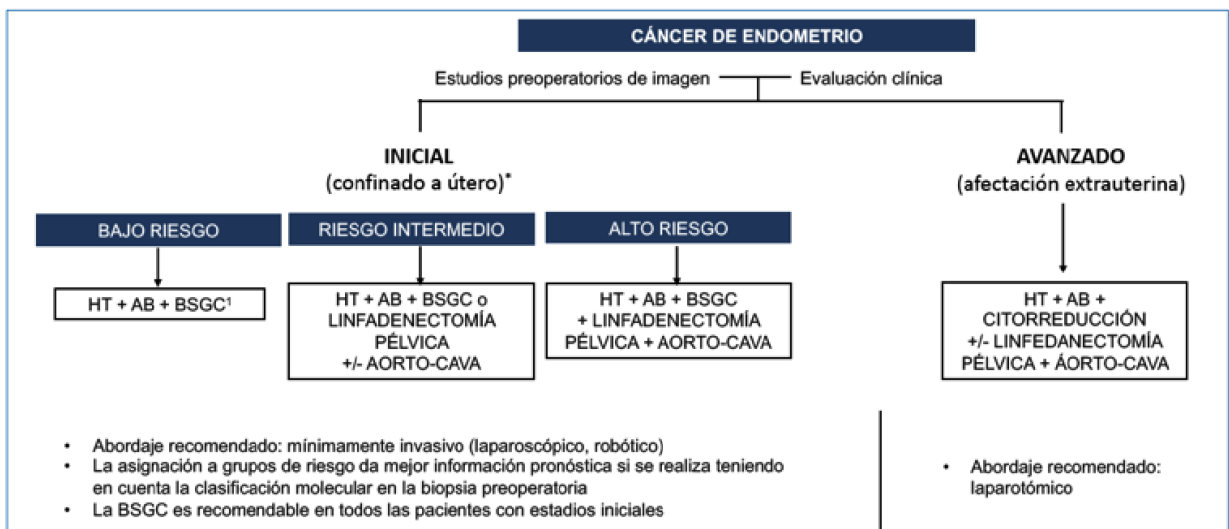


Figura 2. Tratamiento quirúrgico propuesto SEGO 2023.

6.4. PACIENTE INOPERABLE

En caso de comorbilidades u obesidad mórbida en la que se contraindique la cirugía la radioterapia externa y/o braquiterapia deben de ofrecerse, aunque los resultados sean inferiores a la cirugía.

En estos casos se recomienda la administración de RTE en combinación con quimioterapia: En los casos con enfermedad ganglionar residual en cualquier localización, la RTE debe realizarse sobre ganglios iliacos y paraórticos, con la utilización de dosis adicional de RTE (*boost*) de forma integrada o secuencial, utilizando siempre IMRT (RT de intensidad modular).

En los tumores localmente irrecables debe considerarse tratamiento combinado con RTE-quimioterapia y braquiterapia guiada por imagen 3D, a dosis radicales según esquema PORTEC-3. Se

valorará a la paciente tras la realización de quimiorradioterapia inicial y braquiterapia, si es resecable se realizará la cirugía y posteriormente se completarán 4 ciclos con carboplatino paclitaxel a dosis habituales. Si la paciente no es resecable, igualmente se realizarán estos 4 ciclos.

En pacientes con carcinomatosis peritoneal en los que la cirugía primaria óptima no es factible, se administrará quimioterapia con carboplatino paclitaxel a dosis habituales y si la respuesta es buena, en casos seleccionados, podría realizarse una cirugía con intención de citorreducción completa, de forma similar como se realiza en el esquema neoadyuvante en cáncer de ovario.

7. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Se ofrecerá en caso de:

- Edad reproductiva con deseo genésico no cumplido.
 - Histología: hiperplasia atípica/EIN, Endometriode grado 1 en ausencia de infiltración miometrial. En algunas publicaciones se acepta el grado 2 pero con mayor riesgo de recaída.
 - Posibilidad seguimiento estrecho.
- a) Se informará a las pacientes que la preservación del útero no es el tratamiento estándar y que la histerectomía será necesaria en un futuro cuando tenga deseos genésicos cumplidos.
- b) Obtención de muestra por aspiración, histeroscopia o Legrado uterino.
- c) RNM pélvica para valoración de ausencia de infiltración miometrial.
- d) Hormonoterapia (6 meses – 12 meses):
- Acetato de Medroxiprogesterona v.o. 500mg/24h.
 - DIU LNG 52mg.
 - Acetato de megestrol 320mg/24h.
- e) Control por histeroscopia y biopsia cada 3 meses, si a los 6 meses no se ha obtenido respuesta completa, se realizará cirugía definitiva.
- f) Si respuesta completa a los 6 meses:
1. Favorecer gestación.
 2. Continuar controles semestrales.
 3. Puede considerarse el tratamiento de mantenimiento con control semestral y DIU LNG si desean posponer la gestación.

La cirugía consistirá en HT y anexectomía bilateral. Los ovarios pueden conservarse en pacientes <45 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio endometriode IAG1 sin afectación ovárica o extrauterina. En pacientes portadoras de mutaciones de riesgo de cáncer ginecológico (por ejemplo, mutación BRCA o síndrome de Lynch) se contraindica la preservación ovárica. No se preservarán las trompas en ningún caso.

8. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante óptimo del cáncer de endometrio es un tema controvertido. Su objetivo es disminuir el riesgo de recidiva local/regional y a distancia, mejorando tanto la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia global. Los esquemas de adyuvancia empleados en diferentes centros no son homogéneos, debido a la ausencia de evidencia clínica al respecto.

El tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recidiva local/regional se basan en la radioterapia (RT), aunque no existe acuerdo sobre si esta debe ser radioterapia externa (RTE), con braquiterapia (BT) o con ambas modalidades. Los grupos con riesgo elevado de recidiva a distancia pueden beneficiarse de un tratamiento quimioterápico (QT) adyuvante.

En un futuro próximo, la medicina personalizada adquirirá mayor protagonismo en el cáncer de endometrio, debido al creciente conocimiento de los diferentes tipos moleculares de este y de mutaciones genéticas características de mayor riesgo de recidiva.

8.1 GRUPOS DE RIESGO

La identificación de grupos de riesgo basándose en factores pronósticos clínicos-anatomopatológicos permite seleccionar grupos que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante. Existen algunos nuevos grupos de riesgo descritos por el consenso de expertos ESMO-ESGO-ESTRO para poder guiar los tratamientos adyuvantes. Esta clasificación difiere de la clásica de riesgo bajo, intermedio y alto, al añadir un subgrupo de riesgo alto-intermedio basado en el reconocimiento pronóstico adverso de la infiltración linfovascular (ILV) y el grado tumoral 3 (G3) (tabla 2). Los factores pronósticos moleculares (TP53, L1CAM) están actualmente en investigación y no se aplican aún en la práctica clínica.

Tabla 2. Nuevos grupos de riesgo para tratamiento adyuvante ESMO-ESGO-ESTRO			
	IA (<50%) Endometrioide	IB (<50%) Endometrioide	II Endometrioide III Optimamente resecado Carcinoma endometrial tipo II
G1	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
	Riesgo alto-intermedio ILV (+)		
G2	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	
	Riesgo alto-intermedio ILV (+)		
G3	Riesgo alto-	Riesgo alto	

	intermedio		
--	------------	--	--

- Bajo riesgo:

Los estadios IA G1-2 son los únicos en los que no se aconseja el tratamiento adyuvante. Existen estudios aleatorizados de radioterapia externa frente observación y de braquiterapia vaginal frente a observación, en los que no se evidencia beneficio, dado el bajo riesgo de recurrencia (60 años (con evidencia alta, basada en los estudios PORTEC-1 y GOG- 99), un tamaño tumoral >2 cm y la afectación del tercio inferior uterino.

- Riesgo intermedio:

En el grupo de riesgo intermedio se han realizado varios estudios aleatorizados (PORTEC-1, GOG-99, ASTEC/ EN5) para evaluar el papel de la radioterapia. En un meta-análisis posterior se demostró que el tratamiento con radioterapia adyuvante lograba un mejor control locorregional y una mayor supervivencia libre de enfermedad, disminuyendo las recidivas a una tercera parte (de 14 % a 4 %), pero sin mejoría alguna en la supervivencia global y a costa de un incremento de los efectos adversos, fundamentalmente digestivos.

Tanto el ensayo GOG 99 como el PORTEC-1 revelaron que la mayoría de las recidivas se limitaban a la vagina, lo que impulsó el aumento del uso de la braquiterapia vaginal exclusiva como tratamiento adyuvante. Posteriormente, el estudio PORTEC-2 demostró que la braquiterapia conseguía un control local excelente comparado con radioterapia externa, con un perfil de efectos adversos más favorable y una mejor calidad de vida. Esta es la razón por la que la braquiterapia se considera el tratamiento estándar, debido al buen control locorregional sin los efectos secundarios de la radioterapia externa, reservándose esta para los grupos de riesgo alto-intermedio y de alto riesgo.

- Riesgo alto-intermedio:

Los estudios GOG 99, PORTEC-1 y PORTEC-2 han evidenciado que ILV y G3 son factores importantes de riesgo de recurrencia tanto ganglionar como a distancia. El PORTEC-2 asignó aleatoriamente a las pacientes a la radioterapia pélvica de haz externo frente a la braquiterapia vaginal exclusiva. Mostró tasas de control vaginal y pélvico excelentes y equivalentes con ambos enfoques de radiación adyuvante y ninguna diferencia en la OS.

En un ensayo reciente (GOG 249) se examinó la braquiterapia del manguito vaginal y la terapia con carboplatino/paclitaxel (braqui-quimio) frente a la radioterapia externa, sólo en pacientes con carcinoma endometrial de alto riesgo y confinado en el útero (n= 601). A diferencia del PORTEC-2, el GOG 249 informó de un aumento significativo de las tasas de recurrencia nodal (principalmente pélvica) en el brazo braqui-quimio frente al brazo de radioterapia externa. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las tasas de recidiva vaginal o a distancia.

El PORTEC-2 excluyó específicamente a las pacientes con carcinoma de endometrio estadio IC y grado 3 de la FIGO de 1998 (fase IB de la FIGO de 2009, grado 3); por lo tanto, el uso de la braquiterapia adyuvante sola en el subconjunto de mayor riesgo sigue sin determinarse. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la radioterapia externa tiene un mayor número de complicaciones asociadas, por lo que es preciso seleccionar a las pacientes que más se pueden beneficiar de este tratamiento. La braquiterapia es una buena opción para pacientes correctamente estadificadas y sin

afectación ganglionar.

- Alto riesgo:

El grupo de tumores de alto riesgo es un grupo heterogéneo, que incluye el carcinoma endometrial endometriode (tipo I) y no endometriode (tipo II), desde un estadio IB G3 hasta estadios más avanzados. Estas pacientes tienen un mayor riesgo de recidiva ganglionar y a distancia. En ellas se aconseja el tratamiento con radioterapia para maximizar el control pélvico; aunque la evidencia y el grado de recomendación para aplicar cada uno de los tratamientos radioterápicos es diferente en cada uno de los subgrupos de alto riesgo.

La quimioterapia ha ido adquiriendo mayor importancia dentro del tratamiento adyuvante del carcinoma endometrial en pacientes con riesgo de recurrencia fuera de la pelvis. No existen diferencias en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, comparada con la radioterapia en estadios tempranos; sin embargo, sí una mayor incidencia de efectos adversos. En cambio, en los estadios III y IV la quimioterapia es el tratamiento de elección y muestra una supervivencia global mejor.

No existe evidencia respecto a la secuencia óptima del tratamiento con quimioterapia y radioterapia. En general, se prefiere comenzar con radioterapia en el carcinoma endometrial endometriode G3 en estadios I y II, así como en los estadios IIIA/B, para administrar posteriormente quimioterapia secuencial, mientras que en el carcinoma endometrial de tipo II y estadios IIIC y IV se prefiere la quimioterapia al inicio.

Para los tumores de alto riesgo en estadio III (tabla 6), en un número significativo de pacientes existe diseminación a distancia.

Tratamiento con radioterapia y quimioterapia adyuvante en carcinoma endometrial de estadio III y IV		
Estadio		Tratamiento
IIIA	Afectación de serosa o anejos	RT pélvica + BT + QT secuencial
IIIB	Afectación de vagina o parametrios	RT pélvica + BT + QT secuencial
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos	QT + RT pélvica + BT
IIIC2	Afectación de ganglios paraaórticos	QT + RT + pélvica y paraaórtica + BT
IVA	Invasión de mucosa vesical o intestino	Valorar RT pélvica ± BT
IVB	Metástasis a distancia	Valorar RT a título paliativo

A pesar de todo, la quimioterapia como único tratamiento no logra un suficiente control locorregional en las pacientes con enfermedad avanzada, por lo que está aumentando el interés en los tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia.

Existen varios estudios clínicos aleatorizados con resultados conflictivos al respecto, GOG 258,

que aleatorizó pacientes RT-platino + carbo-taxol versus carbo-taxol, en cuyo análisis no se ha observado diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, aunque la combinación sí reduciría el riesgo de recaída vaginal y ganglionar. El otro estudio, PORTEC 3, aleatoriza pacientes a RT-platino + carbo-taxol versus radioterapia exclusiva y obtuvo resultados significativos a favor del tratamiento combinado para estadios avanzados.

Hay que tener en cuenta que el 50 % de las pacientes N (+) en la pelvis (estadio IIC1) tendrán N (+) a nivel aórtico, por lo que las pacientes sin una estadificación aórtica correcta o N (+) aórticos (estadios IIC2) precisan radioterapia externa paraaórtica.

8.2 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La evidencia científica que justifica la quimioterapia adyuvante en el cáncer de endometrio es limitada. Su recomendación se debe individualizar basándose en factores clínicos y patológicos del paciente. El análisis conjunto de los ensayos MaNGO-ILIADE3 y NSGOEC-9501/EORTC-55991 sugieren que la quimioterapia adyuvante (y la radioterapia) reduce el riesgo de recaída un 36 % (HR: 0,63; IC 95 %: 0,44-0,89) en las pacientes con cáncer de endometrio en estadio I-III y puede reducir un 26 % el riesgo de muerte a los 5 años (HR: 0,74; IC 95 %: 0,51-1,06, diferencia no significativa). Estos estudios tienen importantes limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad en los criterios de inclusión (histologías, estadios, indicación de linfadenectomía) o el uso de diferentes esquemas de tratamiento, por lo que no permiten obtener conclusiones definitivas.

- Quimioterapia adyuvante en el carcinoma endometriode en estadios I y II:

Las clasificaciones clásicas (GOG o PORTEC), basadas en factores clínicos y anatomopatológicos, no han demostrado tener la suficiente capacidad predictiva para identificar a las pacientes que se pueden beneficiar de la quimioterapia adyuvante, y no se deben emplear en la práctica asistencial. Las pacientes con carcinoma de endometrio tipo endometriode grado 3 o invasión linfovascular (o ambas) tienen un mayor riesgo de recaída y, por tanto, un potencial beneficio de la quimioterapia adyuvante. El análisis por subgrupos del ensayo PORTEC-3 sugiere que las pacientes con invasión linfovascular son las que más se benefician de la quimioterapia.

- Quimioterapia adyuvante en el carcinoma de endometrio en estadio III:

Las pacientes con carcinoma de endometrio tipo endometriode en estadio III se benefician de la administración de quimioterapia adyuvante. En comparación con la radioterapia, la quimioterapia adyuvante mejora de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión (HR: 0,74; IC 95 %: 0,59- 0,92) y la supervivencia global (HR: 0,75; IC 95 %: 0,57-0,99). Según los resultados de los estudios MaNGO-ILIADE3 y NSGO-EC-9501/EORTC-55991, en estas pacientes se recomienda la quimioterapia y la radioterapia.

El ensayo PORTEC-3, que incluye pacientes con carcinoma seroso o de células claras en estadio I-III, carcinomas endometrioides en estadio II-III y endometrioides en estadio I grado 3 con invasión miometrial o invasión linfovascular, comparando la radioterapia adyuvante frente a la radioterapia concomitante a cisplatino semanal seguido de cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante (carboplatino-paclitaxel), muestra que las pacientes en estadio III son las que más se benefician de la QT-RT adyuvante, con un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión (HR: 0,66; IC 95 %: 0,15- 0,97; p = 0,032) y una tendencia no significativa de mejora de la supervivencia global (HR: 0,69; IC 95 %: 44-1,09; p = 0,114).

Sin embargo, el ensayo GOG-258, que compara la quimioterapia adyuvante (carboplatino-paclitaxel, seis ciclos) con radioterapia concomitante con cisplatino seguido de quimioterapia (carboplatino-paclitaxel, cuatro ciclos) en pacientes con cáncer de endometrio en estadios III y IVA, no muestra diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. En el brazo tratado con radioterapia, las recaídas vaginales, pélvicas y paraaórticas fueron significativamente menores, mientras que en el brazo tratado solo con quimioterapia se producían menos recaídas a distancia (diferencia no significativa). Según estos datos, es razonable ofrecer tratamiento con QT-RT a las pacientes con alto riesgo de recidiva local (afectación ganglionar extensa o invasión miometrial).

- Quimioterapia adyuvante en el carcinoma no endometriode:

En este subgrupo, el ensayo PORTEC-3 muestra una tendencia no significativa de la quimioterapia adyuvante basada en el platino. Las series retrospectivas sugieren un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad con quimioterapia adyuvante en el carcinoma seroso en estadio IA con invasión miometrial, IB y II, pero sin efecto alguno en la supervivencia global. Por el contrario, las series retrospectivas no demuestran beneficio con la quimioterapia adyuvante en el carcinoma de células claras; aunque, en general, se recomienda su administración por el alto riesgo de recidiva a distancia.

8.3 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

Se pueden plantear los siguientes esquemas de tratamiento:

- Quimioterapia: carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² i.v. cada 21 días durante 6 ciclos.
- Quimioterapia-radioterapia simultánea con quimioterapia posterior. Esquema PORTEC 3: radioterapia pélvica 48,6 Gy (6 semanas) + cisplatino 50 mg/ m² 2 (semanas 1 y 4), seguido de carboplatino AUC 4 + paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días durante cuatro ciclos.
- Sincronización (timing) de radioterapia pélvica y quimioterapia: en las pacientes en las que está indicado el tratamiento con quimioterapia y radioterapia pélvica son aceptables diferentes modalidades, como administrar radioterapia después de 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel, los esquemas 'sandwich' con 3 ciclos de quimioterapia antes y 3 ciclos de quimioterapia después de la radioterapia, o de forma coincidente como en el ensayo PORTEC-3.

9. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

9.1 TAC de Simulación

3 días antes de realización de TAC de simulación (y durante todo el tratamiento radioterápico) la paciente realizará la dieta explicada por Enfermería, cuyo objetivo será la menor presencia de heces y gases posible. Asimismo, la preparación vesical consistirá en la ingesta de 500 ml de agua con una espera de 30 minutos, y será necesario alcanzar en el TAC un volumen de llenado vesical de 90 cc. El TAC se realizará en decúbito supino, con sistemas de inmovilización adecuados y brazos cruzados sobre el tórax (ojo vigilar que no se superpongan en aquellas pacientes con límite craneal del campo de tratamiento elevado, como son aquellas en las que se incluyan ganglios paraaórticos cuyo límite superior del TAC se localizará a nivel diafragmático). Los cortes han de ser de 1-3 mm.

9.2 Volúmenes y esquemas de tratamiento

-CTV pélvico: cadenas iliacas externas e internas, porción distal de la iliaca común, parametrios, tercio proximal de vagina. Si se confirma la invasión cervical estromal extender el CTV a: porción proximal de la iliaca común, ganglios subaórticos, ganglios presacros (S2-S3).

-CTV paraaórtico: se recomienda extender el campo de tratamiento a ganglios paraaórticos (PA) en las siguientes situaciones:

- ganglios paraaórticos positivos en pruebas de imagen
- metástasis en ganglios iliacos proximales o iliaca común (37% de riesgo de PA+)
- tumores de alto grado con infiltración miometrial profunda

El CTV paraaórtico debe incluir la bifurcación aórtica hasta o justo por encima de los vasos renales (D12).

9.2.1 RADIOTERAPIA ADYUVANTE

En los casos donde el tratamiento radioterápico sea adyuvante, distinguiremos entre:

-RTE 45 Gy a 1.8 Gy /sesión x 25 sesiones vs. 46 Gy a 2 Gy/sesión x 23 sesiones seguido de braquiterapia mediante aplicador tipo cilindro, 2 fracciones de 5 Gy cada una para administrar un total de 10 Gy [fracciones separadas al menos 48h entre sí].

-Braquiterapia HDR exclusiva mediante aplicador tipo cilindro, 3 fracciones de 7 Gy cada una para administrar un total de 21 Gy [una fracción a la semana].

9.2.2 ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

En los estadios localmente avanzados en los que se siga el esquema PORTEC 3 neoadyuvante, se realizará una valoración de la respuesta al tratamiento tras el fin del mismo con **RM pélvica al mes de la finalización de RT-QT**.

- Si resecable: cirugía oncológica + Braquiterapia HDR adyuvante mediante aplicador tipo cilindro hasta (alcanzar EQD2 en GTV de 80-90 Gy) + QT x 3-4 ciclos de Taxol-Carbo).
- Si no resecable: braquiterapia HDR + valorar carbo AUC 5 - taxol 175 mg/mg x 4 ciclos.

9.3 Órganos de riesgo y constraints

- Recto: V65 <25% (óptimo), V70 <25% (aceptable), V58 <40% (óptimo), V60 <40% (aceptable), V50 <60%.
- Vejiga: V65 <25% (óptimo), V70 <25% (aceptable), V58 <40% (óptimo), V60 <40%
- Intestino delgado (ara realizar una evaluación completa del intestino delgado es necesario extender

la TC de planificación en todos los pacientes hasta D11-D12. Algunos autores, incluyendo la RTOG, recomiendan solamente contornear el intestino hasta 2 cm por encima del PTV). Dmax 50 Gy, V45 <25% (<65cc), V40 <100-150 cc, V35 <180 cc).

- Cabezas femorales: máximo 56 Gy; V48 <50%; V50 <10%; V52 <5%.
- Médula: canal medular Dmax 45 Gy. V45<10%.
- Riñón: V20 <66%, 2/3 de un riñón no deben recibir nada de radiación.

Constraints recomendados en el estudio EMBRACE II.

Target	D90 CTV _{HR} EQD2 ₁₀	D98 CTV _{HR} EQD2 ₁₀	D98 GTV _{res} EQD2 ₁₀	D98 CTV _{IR} EQD2 ₁₀	Point A EQD2 ₁₀
Planning Aims	> 90 Gy < 95 Gy	> 75 Gy	>95 Gy	> 60 Gy	> 65 Gy
Limits for Prescribed Dose	> 85 Gy	-	>90 Gy	-	-
OAR	Bladder D _{2cm} * EQD2 ₃	Rectum D _{2cm} * EQD2 ₃	Recto-vaginal point EQD2 ₃	Sigmoid D _{2cm} * EQD2 ₃	Bowel D _{2cm} * EQD2 ₃
Planning Aims	< 80 Gy	< 65 Gy	< 65 Gy	< 70 Gy*	< 70 Gy*
Limits for Prescribed Dose	< 90 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy*	< 75 Gy*

10. SEGUIMIENTO

10.1. Revisiones clínicas:

El seguimiento se realizará en consulta según el tipo tumoral lo dividimos en bajo y alto riesgo.

1. Bajo riesgo (FIGO 1A bajo grado): Seguimiento en Ginecología Oncológica. No precisan seguimiento en Oncología Médica ni radioterápica.

Cada 6 meses durante 2 años. Control anual hasta completar 5 años, seguimiento anual sólo en Ginecología Oncológica.

-Anamnesis dirigida: sangrado genital, anorexia, pérdida de peso inexplicable, dolor pélvico, estreñimiento persistente de nueva aparición, disnea o tos recurrente

-Exploración con espéculo (valoración de vagina y cúpula) y tacto bimanual.

-Análisis y Marcador tumoral Ca125 (no de forma rutinaria).

-Consejo Genético (MSI inestable o edad al diagnóstico <50-55 años).

2. Alto riesgo (FIGO 1A G3 + FIGO εIB + No endometriode): Seguimiento en Ginecología Oncológica, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

Cada 3 meses durante 2 años. Control cada 6 meses hasta completar 5 años, seguimiento anual hasta completar 10 años.

- Anamnesis dirigida: sangrado genital, anorexia, pérdida de peso inexplicable, dolor pélvico, estreñimiento persistente de nueva aparición, disnea o tos recurrente
- Exploración con espéculo (valoración de vagina y cúpula) y tacto bimanual.
- Análisis y Marcador tumoral Ca125.
- Individualizando la necesidad de TC cada 6-12 meses.
- Consejo Genético (MSI inestable o edad al diagnóstico <50-55 años).

10.2. Asesoramiento genético

Se realizará asesoramiento genético para pacientes menores de 45 años o con antecedentes familiares sugestivos de síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no polipósico).

10.3. Hábitos de vida saludables

Se enfocará en la educación sanitaria: disminución de peso, ejercicio físico, prevención del síndrome metabólico, cese del hábito tabáquico y consejo nutricional.

10.4. Salud sexual

Las pacientes tratadas con radioterapia pueden desarrollar, en mayor o menor grado, estenosis vaginal, acortamiento vaginal y fibrosis; todo ello hace que se afecte la función sexual. Es por ello que se recomienda el uso de dilatadores vaginales tras la resolución de la sintomatología aguda del tratamiento, habitualmente entre 2-4 semanas tras finalizar la radioterapia. Asimismo, se debe instaurar el uso de hidratantes vaginovulvares de forma diaria y lubricantes vaginales, estos últimos previo a las relaciones tipo coito.

Todas las pacientes que se consideren serán remitidas a la consulta de Salud Sexual de forma precoz.

11. DEBUT METASTÁSICO / RECAIDA

La mayoría de las pacientes presentan enfermedad localizada y tienen un pronóstico excelente, un subgrupo tiene enfermedad metastásica en el momento de la presentación o desarrolla recurrencia a distancia después del tratamiento inicial del tumor primario.

Las pacientes con recurrencia o enfermedad avanzada tienen un pronóstico pobre, con tasas de supervivencia global en torno al 25% a los 5 años.

Presentación clínica y evaluación:

- **Presentación clínica:** la presentación clínica del CE metastásico es variable. La mayoría de las mujeres con enfermedad metastásica han sido tratadas previamente por un CE primario localizado y, posteriormente progresarán. Un pequeño subgrupo presentará enfermedad metastásica de novo. Los signos y síntomas de la enfermedad metastásica son relativamente inespecíficos. Si incluyen enfermedad locorregional, pueden incluir sangrado (desde vagina, vejiga o recto), dolor abdominal,

dolor pélvico e inflamación del abdomen inferior o de las extremidades, pero también pueden incluir anorexia, pérdida de peso, dificultad para respirar, tos, dolor de pecho o dolor óseo.

● **Evaluación:** para las pacientes con sospecha de enfermedad metastásica, es preciso realizar TAC completo, en el caso de dudas en TAC, podría realizarse PET. Si el 125 estaba elevado al diagnóstico, también es razonable volver a medirlo, aunque el nivel de CA 125 por sí solo no debería influir en las decisiones de tratamiento, pero es interesante disponer de él para la monitorización a posteriori en el caso que este resulte estar elevado.

Además, la confirmación patológica del diagnóstico con una biopsia generalmente se realiza para confirmar el diagnóstico. Hay que destacar que el tejido obtenido en este momento también puede enviarse para un análisis genómico que podría brindar información sobre las características moleculares del tumor que informan sobre el pronóstico y decisiones terapéuticas.

Es preciso tener la información molecular a continuación descrita en la enfermedad metastásica:

- 1) **Evaluación del subtipo histológico:** aunque el subtipo histológico no predice la respuesta a la quimioterapia, proporciona información pronóstica, ya que las histologías de células claras y serosas se asocian con una peor supervivencia.
- 2) **Receptores de estrógeno y progesterona,** que son particularmente importantes para las histologías endometrioides.
- 3) IHC (inmunohistoquímica) para detección de inestabilidad de microsatélites o proteínas reparadoras.
- 4) Her2 en el caso de tumores serosos EIII-IV recurrentes.

La recaída del carcinoma de endometrio suele presentarse durante los tres primeros años tras el diagnóstico inicial (68-90% de las mismas), siendo la forma de presentación más común el sangrado (vaginal, rectal o vesical). Es importante conocer que el mayor porcentaje de recaídas se presentará en aquellas pacientes con estadios avanzados al diagnóstico.

Tras la recaída y antes de plantearse tratamiento, se debe realizar un estudio completo para definir tipo de recaída (local/a distancia-única/múltiple), tratamiento radioterápico o quimioterápico previo y situación actual de la paciente, recomendándose en todos los casos posibles la confirmación histológica y manejo multidisciplinar e individualizado.

1) RECAIDA PÉLVICA:

Será aquella recaída única a nivel de pelvis, con estudio a distancia negativo, realizado con TC abdominal y PET-TAC. Para el estudio debe realizarse, además, RMN pélvica.

La recaída pélvica se presenta de 2 formas clínicas:

- **Recaída vaginal aislada:** forma exclusiva en cúpula, sin afectación a órganos en proximidad.
- **Si RTE (radioterapia externa) previa:** el tratamiento de elección es la cirugía, valorándose la posibilidad de RTE o braquiterapia intraoperatoria o perioperatoria. En pacientes con recaída vaginal única, no candidatas a cirugía de rescate, puede valorarse BT intersticial guiada por imagen. En casos muy seleccionados, en función de diferentes factores como el tratamiento

previo recibido (dosis en órganos sanos), localización de la recaída, tiempo transcurrido desde la irradiación previa y toxicidad crónica que presente la paciente, podría considerarse la reirradiación a dosis altas con técnica de IMRT o radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) (en función del tamaño y localización del volumen y de tratamiento).

- *Si no radioterapia previa:* se ofrecerá RTE radical y braquiterapia. Algunas pacientes pueden beneficiarse de cirugía, sobre todo aquellas lesiones de pequeño tamaño, abordables quirúrgicamente sin excesiva radicalidad. Es importante recordar que el antecedente de BT vaginal adyuvante, no contraindica el uso de RTE en la recaída. En casos muy seleccionados (recaída vaginal en superficie de mucosa) puede ofrecerse BT de forma exclusiva.
- **Recaída locorregional:** crecimiento en contigüidad con afectación de estructuras pélvicas adyacentes (sigma-recto, vejiga, vulva, pared pélvica).
 - Si radioterapia previa: se ofrecerá cirugía exantérica (adaptando la radicalidad en función de la extensión). Se debe valorar la posibilidad de radioterapia intraoperatoria. En pacientes frágiles que no toleren cirugía o rechacen posibilidad de estomas, se puede ofrecer RTE paliativa y/o tratamiento sistémico.
 - Si no radioterapia previa: se ofrecerá RTE radical. Algunas pacientes pueden beneficiarse de cirugía, sobre todo aquellas lesiones que no conlleven la realización de estomas.

En cuanto a la actitud local en la recaída pélvica, ha de tenerse en cuenta en pacientes muy seleccionadas: buen estado funcional, intervalo recurrencia / sin platino ≥ 1 año y expectativa de tratamiento radical sin enfermedad residual.

2) RECAÍDA OLIGOMETASTÁSICA:

Se define enfermedad oligometastásica como aquella presente en ≤ 5 localizaciones, potencialmente tratable de manera radical. Incluye las recaídas de pequeño volumen y aisladas en uno o dos territorios, potencialmente abordables a nivel local, como puedan ser la recaída limitada a un territorio ganglionar, pulmonar, ósea etc.

En estas pacientes debe ser valorada la posibilidad de tratamiento mediante exéresis quirúrgica (en función de la radicalidad de la cirugía) o mediante tratamiento radioterápico (SBRT). En aquellas en las que no se pueda ofrecer un tratamiento local serán tratadas como una enfermedad metastásica.

3) RECAÍDA SISTÉMICA / DEBUT METASTASICO:

El tratamiento dependerá de la carga tumoral, sintomatología y situación de la paciente. A continuación, se detallan las opciones estándar en CE avanzado tanto en primera línea como en líneas sucesivas. En cualquiera de los contextos la inclusión en ensayos clínicos es una prioridad.

El esquema de quimioterapia recomendado en **primera línea** o en recaída para tumores no subsidiarios de hormonoterapia, es la combinación con carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) en esquema trisemanal hasta 6 ciclos con TAC tras 3 ciclos y monitorización con Ca125 si era una paciente con elevación del marcador al inicio.

Se puede considerar retratar con platino en aquellas pacientes con intervalos prolongados desde la última administración del mismo (recaídas tardías).

Aproximadamente un 30% de los carcinomas serosos de endometrio tienen amplificación de HER2 y este hecho confiere peor pronóstico. Existe un estudio en fase II randomizado que demuestra una ventaja en supervivencia libre de progresión con la adición de trastuzumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel en estadios III/IV o recurrentes.

En **segunda línea** tras progresión a esquema con platino en primera línea el tratamiento sistémico se basa en la inmunoterapia:

- En pacientes con MMRd/MSI-H: dostarlimab (financiado ministerio) o pembrolizumab (aquellos con TMB>10 - [Pendiente de Financiación](#)).
- En la población sin pérdida de expresión en proteínas reparadoras, se recomendará la combinación con pembrolizumab y lenvatinib (EMA).

Hormonoterapia: en situaciones de progresión a platino o fragilidad (unfit quimioterapia, o inmunoterapia,) y lento crecimiento, las pacientes con tumores endometrioides, con expresión de receptores hormonales, bien diferenciados, con intervalo libre de progresión prolongado y con enfermedad lentamente evolutiva, son las que tienen más probabilidades de responder a hormonoterapia. Sin embargo, la ausencia de expresión de receptores hormonales no es una contraindicación absoluta para su utilización porque también se han descrito respuestas en estos casos.

Entre otras, resultan recomendables las siguientes pautas farmacológicas que se seleccionarán teniendo en cuenta las comorbilidades y el perfil de toxicidad de cada una de ellas: acetato de megestrol (160 mg/día) o acetato de medroxiprogesterona (200 mg/día). Alternativamente podría utilizarse: tamoxifeno 20 mg/día, fulvestrant 250-500 mg intramuscular mensual o inhibidores de la aromatasa como el letrozol 2,5 mg/día, anastrozol 1 mg/día o exemestano 25 mg/día.

En tumores endometrioides también podría valorarse everolimus letrozol.

NCCN añade que no hay agente hormonal superior, no comparación directa y que particularmente van bien si no M1 pulmonares.

Otros regímenes en progresión a inmunoterapia (IO) o en pacientes unfit para IO:

- Si más de 6 meses de intervalo libre de progresión a platino valorar retratamiento con platino.
- Si menos de 6 meses intervalo libre de platino, podrían utilizarse monoterapias tales como Doxorubicina 60 mg/m² cada 3 semanas, Caelyx 40 mg/m², o Taxol 80 mg/m² semanal por tres semanas y una de descanso. Todos ellos con tasas de respuestas no superiores al 20%.

12. BIBLIOGRAFIA

-Oaknin A, Bosse T. J, Creutzberg C.L. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877.

- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:103-4.
- Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38(suppl 1): S64-S74.
- Oncoguía Cáncer de endometrio 2023. SEGO. Guía de practica clínica en cáncer ginecológico y mamario.
- Cocin N, Matias-Guiu X, Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.
- Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60.
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Versión 1.2023. NCCN.org. www.nccn.org.

13. COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Este protocolo ha sido desarrollado y revisado por todos los miembros del Comité Multidisciplinar de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves cuya composición es la siguiente:

- **Servicio de Ginecología:** Dr. Fernández Parra, Dr. Rodríguez, Dra. Pérez Herrezuelo, Dra. Alkourdi, Dra. Lara, Dra. Ruiz Durán.
- **Servicio de Oncología Médica:** Dra. Castillo. Dra. Ruiz Vozmediano.
- **Servicio de Oncología Radioterápica:** Dra. Vargas, Dra. Chin, Dr. Segado.
- **Servicio de Anatomía Patológica:** Dr. Preda.
- **Servicio de Medicina Nuclear:** Dra. Sánchez.
- **Servicio de Radiología:** Dra. Mendoza, Dr. Rabaza.
- **Servicio de Cirugía General:** Dra. Conde, Dra. Segura, Dra. Ruiz

14. INDICADORES DE EVALUACIÓN

<i>Indicador</i>	<i>Fórmula</i>	<i>Fuente</i>	<i>Estándar</i>
<i>Correcta clasificación molecular</i>	<i>N.º de casos con inmunohistoquímica completa: POLE, P53, Proteínas reparadoras</i>	<i>Audit, muestreo, Diraya, etc</i>	<i>≥50%</i>
<i>Realización de ultraestadificación</i>	<i>Porcentaje de paciente a las que se realiza BSGC para detección de micrometástasis</i>	<i>Audit, muestreo, Diraya, etc</i>	<i>>50%</i>

Anexo 1.

Clasificación Union for International Cancer Control (UICC) – TNM y clasificación FIGO.

ESTADIO FIGO	Descripción FIGO	T (tumor)	N (ganglios linfáticos)	M (metástasis)
I	Tumor confinado al cuerpo del útero	T1	NO	MO
IA	No Invasión del miometrio o Inferior a la mitad	T1a	NO	MO
IB	Invasión del miometrio Igual o superior a la mitad	T1b	NO	MO
II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero ¹	T2	NO	MO
III	Extensión local y/o regional del tumor ²	T3	NO-N1	MO
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos	T3a	NO	MO
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial	T3b	NO	MO
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	MO
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	MO
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto	T4	Cualquier N	MO
IVB	Metástasis a distancia, Incluidas metástasis Intraabdominales y/o ganglios Inguinales	Cualquier T	Cualquier N	M1

¹La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.

²La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:103-4.

Anexo 2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO

GRUPO PRONÓSTICO				
RIESGO	CLASIFICACIÓN MOLECULAR DESCONOCIDA (EC-NOS)	CLASIFICACIÓN MOLECULAR CONOCIDA	CIRUGÍA	RECOMENDACIONES
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio IA + bajo grado[†]+LVSÍ negativa o focal 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ POLEmut en estadio I-II, sin enfermedad residual ▶ Endometrioide estadio IA MMRd/NSMP + bajo grado[†]+ LVSÍ negativo o focal 	HA+DA+BSGC	No tratamiento adyuvante
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio IB + bajo grado[†]+ LVSÍ negativo o focal ▶ Endometrioide estadio IA + alto grado + LVSÍ negativo o focal ▶ Estadio IA NO endometrioide sin invasión miometrial 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio IB MMRd/NSMP carcinoma + bajo grado[†] + LVSÍ negativo o focal ▶ Endometrioide estadio IA MMRd/NSMP carcinoma + alto grado + LVSÍ negativo o focal ▶ Estadio IA p53abn y/o no endometrioide sin invasión miometrial 	HA+DA+BSGC o LP y LAo	Braquiterapia¹.
ALTOINTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio I + LVSÍ sustancial independientemente del grado y la profundidad de la invasión ▶ Endometrioide+ IB alto grado,independientemente LVSÍ ▶ Estadio II 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio I MMRd/NSMP + LVSÍ sustancial independientemente del grado y la profundidad de la invasión ▶ Endometrioide estadio IB MMRd/NSMP alto grado independientemente del estado de LVSÍ ▶ Endometrioide en estadio II MMRd/NSMP 	HA+DA+BSGC y LP y LAo	<ul style="list-style-type: none"> -Braquiterapia (Si no hay ILV) -RTE ± BT: si ILV extensa y/o estadio II. -Se puede considerar QT adyuvante: si ILV extensa y/o alto grado.
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Estadio III-IVA sin enfermedad residual ▶ Estadio I-IVA NO endometrioide (seroso, células claras, indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) con invasión miometrial y sin enfermedad residual 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endometrioide estadio III-IVA MMRd/NSMP sin enfermedad residual ▶ Carcinoma de endometrio estadio I-IVA p53abn con invasión miometrial, sin enfermedad residual² ▶ Estadio I-IVA NSMP/MMRd seroso, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma con invasión miometrial, sin enfermedad residual 	HA+DA+BSGC y LP y LAo +/- omentectomía	-RTE (± boost BT) + QT : concurrente y adyuvante o QT-RT secuenciales ³ .
AVANZADO-METASTÁSICO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Estadio III-IVA con enfermedad residual ▶ Estadio IVB 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Estadio III-IVA con enfermedad residual de cualquier tipo molecular ▶ Estadio IVB de cualquier tipo molecular 	HA+D citorreducción+/- LP y LAo	<ul style="list-style-type: none"> -QT y valorar RT ±BT -HT, QT. -Si progresión a valorar inmunoterapia. RTE paliativa.

1. Puede omitirse BT en pacientes < 60 años. Pacientes con p53abn limitado a pólipo sin invasión miometrial, no se recomienda tratamiento adyuvante.
2. Estadio III-IVA endometriode POLEmut y estadios I-IVA MMRd/MSMP células claras con invasión miometrial, no hay datos publicados sobre el no uso de tratamiento adyuvante. Se recomienda inclusión en ensayos clínicos prospectivos.
3. QT exclusivamente puede ser una alternativa.

La realización de la clasificación molecular propuesta debe realizarse de forma integrada y en conjunto, ante la posibilidad de encontrarse pacientes que puedan ser clasificadas en 2 grupos al mismo tiempo, por ejemplo, pacientes POLEmut y p53 abn, deben ser catalogadas como POLEmut.

ILV: invasión linfovascular. RTE: radioterapia externa. BT: braquiterapia QT: quimioterapia. HT: hormonoterapia POLEmut: subgrupo molecular con mutación en gen POLE. NSMP: subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de tumor tras estudio inmunohistoquímicos correspondientes. MMRd: subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de tumor. p53abn: subgrupo molecular con mutación en p53