



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## ACTUALIZACIÓN SOBRE EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO.

*M<sup>a</sup> Teresa Maroto Martín*

*14 enero 2016*

### INTRODUCCION

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en el mundo occidental y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. La tasa incidencia ajustada por edad en España es de 10,4 por 100.000 mujeres y la de mortalidad de 2,4 por 100.000<sup>1,2</sup>.

En los últimos 30 años se ha producido un aumento en el número de diagnósticos. La mayor edad de la población, así como la obesidad, son dos factores claramente asociados a este incremento.

Tabla 1: Factores asociados al cáncer de endometrio<sup>2</sup>

Factores que influyen en el riesgo	RR estimado
Obesidad	2-5
Síndrome de ovario poliquístico	>5
Uso prolongado dosis altas estrógenos en menopausia	10-20
Menarquia precoz	1,5-2
Menopausia tardía	2-3
Antecedente de infertilidad	2-3
Nuliparidad	3
Irregularidades menstruales	1,5
Caucásicos	2
Edad avanzada	2-3
Dosis acumuladas altas de tamoxifeno	3-7
AP: diabetes, HTA, enfermedad vascular	1,3-3
Uso prolongado de ACO combinados de dosis altas	0,3-0,5
Tabaquismo	0,5

La existencia de lesiones precursoras potencialmente tratables, el diagnóstico en pacientes jóvenes que aún no han completado su deseo reproductivo, la

información a pacientes con riesgo genético de desarrollar la enfermedad, las novedades en la vía de abordaje quirúrgico, el tratamiento adyuvante con una mayor limitación del uso de la radioterapia (RT) y la introducción de la quimioterapia (QT) en grupos de alto riesgo, son retos para el clínico en su práctica diaria en el intento de ajustar el tratamiento de forma individual a cada paciente.

El CE es un grupo de neoplasias con diversidad biológica e histológica que se caracteriza por un modelo dualista de patogenia. Los adenocarcinomas endometrioides tipo I comprenden 75% de todos los casos. Dependen del estrógeno, son de grado bajo y provienen de la hiperplasia endometrial atípica. La evolución es estable, en caso de diseminación suele ser por vía linfática. En cambio, los CE tipo II casi siempre tienen rasgos histológicos serosos o de células claras, no existe lesión precursora y tienen una evolución clínica más agresiva, diseminación peritoneal<sup>2</sup>. Las diferencias morfológicas y clínicas van en paralelo con las genéticas, ya que los tumores tipos I y II tienen mutaciones de grupos independientes de genes (Hecht, 2006).

### **IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Y EVALUACIÓN METASTÁSICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

El síntoma de presentación del CE suele ser una hemorragia uterina anormal en una paciente postmenopáusica, pero se debe sospechar un cáncer de endometrio en los siguientes casos:

- Paciente postmenopáusica asintomática con hallazgo ecográfico de hidropio o hematometra u otros hallazgos sospechosos por técnicas de imagen.
- Paciente postmenopáusica asintomática con el hallazgo de “células endometriales” en la citología cérvico-vaginal.
- Perimenopáusica con meno-metrorragias no relacionadas con la menstruación.
- Mujeres premenopáusicas con metrorragias anormales, particularmente si se asocian a antecedentes de anovulación.

La probabilidad de encontrarnos con un CE en una mujer postmenopáusica que sangra es del 5-10%, pero este porcentaje aumenta en presencia de factores de riesgo. El dolor suele ser síntoma de enfermedad avanzada, al igual que la presencia de tumoración clínica en hipogastrio.

Pese a tratarse de una enfermedad que en base a los criterios de la FIGO exige una estadificación quirúrgica, la valoración pre-terapéutica de las pacientes podría permitir limitar la extensión de la cirugía basándonos en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva.

- **Ecografía TV:** Es la técnica establecida para la evaluación de trastornos endometriales. En las mujeres premenopáusicas, el grosor endometrial normal varía a lo largo del ciclo menstrual; sin embargo, cualquier endometrio con un espesor > 12 mm necesita ser biopsiado. Un grosor endometrial > 5 mm se considera aumentado en mujeres posmenopáusicas. Un reciente meta-análisis de 13 estudios han demostrado que la disminución en el corte del grosor endometrial de 5 mm a 3 mm aumenta la especificidad del 35% al 54%, manteniendo una sensibilidad del 90%<sup>3</sup>.

- **Histeroscopia (HSC):** De entre todos los posibles métodos de diagnóstico que hoy en día existen a nuestra disposición, la HSC diagnóstica con biopsia dirigida es el método de elección (nivel evidencia II)<sup>4</sup>.

- El *diámetro tumoral* se considera como factor independiente de mal pronóstico: hay mayor número de metástasis ganglionares en estadios I con tamaño tumoral >2 cm (15%) y mucho mayor en caso de afectación de toda la cavidad uterina (35%).
- La HSC juega un papel primordial en la valoración de la *afectación endocervical* (estadio II), ya que permite la visualización directa y la toma de biopsia.

Existe cierta controversia al considerar que la realización de una HSC diagnóstica en una paciente con CE podría conllevar el paso de células tumorales a la cavidad peritoneal a través de los orificios tubáricos. Sin embargo, en el estado actual de conocimiento, no hay ninguna razón para evitar la HSC en el diagnóstico del CE, si bien es verdad que deben extremarse las precauciones en estos casos y utilizar presiones intrauterinas < 80 mmHg, así como acortar el tiempo de exploración lo más posible.

- **RM / TC / PET-TAC:** El Colegio Americano de Radiología considera la RM como la técnica de imagen mas apropiada en el estadiaje del carcinoma endometrial<sup>4</sup>. En el trabajo de Hann et al 2012, se describe una precisión diagnóstica de la RM del 87,8% para la infiltración miometrial, del 87% para la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica en el 94,7% de los casos<sup>5</sup>.

La RM se considera superior a la TC en la evaluación del miometrio, invasión precoz del parametrio cervical debido a su excelente contraste de tejidos blandos y la capacidad multiplanar; sin embargo, es aproximadamente equivalente a TC en la detección de ganglios linfáticos agrandados.

La RM es también la mejor modalidad de imagen, en comparación con la tomografía de emisión de positrones (PET) con o sin TC, para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos<sup>6</sup>.

Tabla 2: Estudio preoperatorio y de extensión<sup>1</sup>

TIPO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS	EVIDENCIA CLINICA
<b>Anamnesis (OB)</b>	Identificación de factores de riesgo	Evidencia 2C
<b>Exploración (OB)</b>	Estado general. Exploración ginecológica. Valoración vía de abordaje	Consenso E
<b>Análítica completa (OB)</b>	Hemograma, bioquímica, estudio de coagulación	Evidencia 1C
<b>Radiografía tórax (OB)</b>		Consenso E
<b>Biopsia endometrial (OB)</b>	Tipo histológico (en tipo I valoración del grado histológico)	Evidencia 1B Consenso E
<b>Ecografía abdomino-pélvica (OP)</b>	Tamaño tumoral Valoración nivel infiltración miometrial Valoración de la infiltración del estroma cervical Valoración de anejos	
<b>TC abdomino-pelvico (OP)</b>	No útil para valoración de infiltración miometrial Valoración de enfermedad extrapélvica (retro-peritoneal, visceral y peritoneal). Se recomienda: - Tipo 1: si sospecha clínica de estadio avanzado - Tipo 2: en todos los casos	Evidencia 2C
<b>RM (OP)</b>	Valoración de infiltración miometrial y cervical en tipo1 con sospecha de estadios iniciales. Realizar en pacientes inoperables para valoración de estadio y adecuar RT	Consenso E
<b>PET-TC (OP)</b>	No se recomienda en el estudio primario de extensión. Puede ser de utilidad en la decisión del tratamiento de la recidiva.	
<b>CA 125 (OP)</b>	No útil para diagnóstico, sí para seguimiento-control de recidiva. Recomendable solo en Tipo 2	

OB: obligado // OP: opcional

## ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA: LAPAROSCOPIA VS LAPAROTOMIA.

Desde 1988, la estadificación quirúrgica completa ha sido recomendado por la FIGO como el tratamiento óptimo del CE. En el sistema de clasificación de 2009, la definición de la etapa I se modificó para incluir sólo dos subetapas: IA (tumor limitado al endometrio o invade menos de la mitad del miometrio) y IB (tumor invade la mitad o más del miometrio). En el sistema de estadificación quirúrgica previa para el carcinoma de endometrio, la etapa I tuvo tres subetapas: IA (tumor limitado al endometrio); IB (tumor invade menos de la mitad del miometrio); o IC (tumor invade la mitad o más del miometrio). El sistema de estadificación 2010 es más capaz de predecir el pronóstico que el sistema anterior<sup>6</sup>.

Tabla 3: Estadificación quirúrgica del CE<sup>1</sup>

Cáncer de endometrio tipo 1	Cáncer de endometrio tipo 2
Histerectomía total extrafascial	Revisión cavidad y biopsias peritoneales
Anexectomía bilateral	Histerectomía total extrafascial
Linfadenectomía pélvica*	Anexectomía bilateral
Linfadenectomía aorto-cava*	Linfadenectomía pélvica
	Linfadenectomía aorto-cava completa
	Omentectomía
* Según factores de riesgo	Apendicectomía

El significado de los lavados peritoneales permanece en discusión; la nueva clasificación de la FIGO 2009 no los incluye en la estadificación.

En caso de afectación cervical se debe plantear realizar una histerectomía radical o, como poco, realizar una resección amplia del manguito vaginal.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) están directamente relacionadas con el estadio FIGO y es mayor en aquellas pacientes en las que el tratamiento quirúrgico fue adecuado, con una correcta estadificación<sup>4</sup>.

En los CE tipo II la profundidad de invasión miometrial no constituye un indicador la afectación ganglionar, por ello la realización de linfadenectomía no puede venir condicionada por el estudio de invasión tumoral de la pared uterina.

**Laparoscopia vs laparotomía:**

Tradicionalmente, la estadificación quirúrgica completa se ha logrado a través de laparotomía abierta mediante incisión media supra-infraumbilical. La cirugía mínimamente invasiva se está aplicando en las dos últimas décadas para disminuir la morbilidad del paciente, manteniendo la adecuación para la estadificación completa, con igual tasa de SG y SLE a los 2 y 5 años, igual tasa de recurrencia a los 3 años<sup>7</sup>. La viabilidad de la laparoscopia para este propósito ha sido demostrado por el Grupo de Oncología Ginecología (LAP2) a través de un estudio prospectivo, multi-institucional aleatorizado, en más de 2500 pacientes entre 1996 y 2005<sup>8</sup>. Aunque el tiempo quirúrgico promedio fue significativamente mayor en el grupo de laparoscopia, la hospitalización durante más de dos días fue menor (52% vs 94%). Se describieron menos acontecimientos adversos en el postoperatorio en el grupo de laparoscopia (14% vs 21%), aunque las tasas de complicaciones intraoperatorias fueron similares. El 25% de las pacientes intervenidas mediante laparoscopia requirieron reconversión a laparotomía; las causas más comunes fueron la mala exposición del campo quirúrgico, tamaño del tumor inabordable por vía laparoscópica, sangrado excesivo y fallo del equipo. Los ganglios linfáticos pélvicos fueron histológicamente documentadas en el 99% de los pacientes de laparotomía y el 98% de los pacientes de laparoscopia; mientras que las cifras para los ganglios para-aórticos fueron 97% y 94% respectivamente. Este estudio documenta la viabilidad y mejoró el perfil de seguridad de la estadificación quirúrgica completa por vía laparoscópica en comparación con la laparotomía.

Además la baja tasa de recidivas del sitio del puerto (0,24%) es muy tranquilizadora, no parece ser superior a los que los implantes en la cicatriz de laparotomía.

El GOG LAP2 informó de que la pérdida de la sensación táctil durante la laparoscopia puede resultar en el fracaso para detectar enfermedad metastásica, palpable en la laparotomía. También las altas presiones intra-abdominales y el uso de manipulador uterino podrían causar resultados oncológicos adversos. Con estas preocupaciones, el grupo llevó a cabo un seguimiento a 3 años, observando que la diferencia porcentual absoluta en las

tasas de recurrencia entre los dos grupos de tratamiento a los 3 años fue del 1,14%. Es importante destacar que, ni la histología seroso-papilar ni los CE de alto grado implicaron una mayor tasa de fracaso de la laparoscopia. Para minimizar posibles siembras de células tumorales en la cavidad peritoneal, en el muñón vaginal y en los puertos de entrada durante la laparoscopia, algunos cirujanos realizan coagulación de ambas trompas al inicio del procedimiento y evitan el uso de manipuladores uterinos. Se debe evitar la morcelación uterina y si el tamaño del útero es demasiado grande para su extirpación vía vaginal, es preferible utilizar la vía abdominal.

Por otro lado, publicaciones recientes apuestan por el uso de dispositivos de puerto único en la vía laparoscópica, incluso para los procedimientos más avanzados como la linfadenectomía para-aórtica<sup>9</sup>.

En relación a la **cirugía robótica** en el CE, se ha postulado que podría incrementar la efectividad quirúrgica, reducir la curva de aprendizaje y optimizar los resultados. Boggess et al 2008, realizó un estudio retrospectivo con 322 pacientes con CE sometidas a estadificación completa y comparó los resultados de aquellas operadas por laparotomía, laparoscopia y cirugía robótica. Este último grupo representó mayor número de ganglios, menor pérdida hemática y menor estancia hospitalaria que los otros dos, así como menos complicaciones postoperatorias<sup>10</sup>.

El abordaje laparoscópico de la cirugía del CE ofrece los mismos resultados que la cirugía abierta con las ventajas de la laparoscopia (Evidencia 1A. Consenso E), especialmente en el subgrupo de pacientes con comorbilidad asociada.

## **IMPORTANCIA DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL MANEJO DEL CANCER DE ENDOMETRIO**

El papel de la linfadenectomía en el tratamiento del CE es probablemente el tema más controvertido. Según los protocolos de procedimiento del Gynecologic Oncology Group (GOG) las cadenas linfáticas ganglionares que se deben evaluar en el tratamiento del CE incluyen los ganglios paraaórticos o lumboaórticos (regiones paraaórtica izquierda, latero-cava derecha e inter-aortocava hasta el nivel de las venas renales) y los ganglios pélvicos (regiones

de arterias iliacas común, iliacas externas e internas y fosa obturatriz).

El conocimiento del riesgo de afectación ganglionar es básico en el planteamiento de la estadificación quirúrgica. En los CE endometrioides (tipo I), el riesgo de afectación ganglionar depende principalmente de la invasión miometrial y del grado histológico.

La linfadenectomía es el mejor método para conocer la situación ganglionar de las pacientes e identifica aquellas que pueden requerir radioterapia (RT). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la linfadenectomía alarga el tiempo quirúrgico y aumenta las complicaciones intraoperatorias. Además, si el caso requiere de RT adyuvante en área paraaórtica, la tasa de complicaciones intestinales e incluso de mortalidad es muy alta (30 y 10%, respectivamente). Por tanto, se debe realizar un esfuerzo para lograr el mayor número de linfadenectomías siempre que ello conlleve a un menor uso de RT adyuvante y habiendo informado a las pacientes sobre la base de la evidencia disponible en la actualidad, del riesgo-beneficio.

Las mujeres a las que no se realiza al menos un muestreo de ganglios pélvicos y paraaórticos en el momento de la cirugía están incompletamente estadificadas. Normalmente, éstas son las mujeres con presuntos estadios iniciales de la enfermedad (estadios IA).

Los resultados de los estudios histopatológicos han demostrado diseminación a los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos hasta en el 10% de los casos de la enfermedad en estadio precoz (Creasman 1987).

Durante décadas, la estadificación quirúrgica completa se consideró el estándar de tratamiento para el CE. Sin embargo continuaron las controversias en cuanto a los beneficios de la linfadenectomía en la enfermedad en estadio temprano. En múltiples estudios se ha evaluado la capacidad del estudio pre e intraoperatorio para predecir con exactitud la metástasis de los ganglios linfáticos.

Una revisión sistemática y meta-análisis de los ECA por Cochrane 2015, informó que no hubo diferencia significativa general entre la SLE y recaída en los pacientes que tenían linfadenectomía frente a aquellos que no lo hicieron en casos de CE en estadio precoz. Además, las mujeres sometidas a linfadenectomía experimentaron eventos adversos más graves que los que no se someten a una linfadenectomía<sup>11</sup>.

Los autores sugieren que la decisión con respecto a la terapia adyuvante en riesgo intermedio y las enfermedades de alto riesgo debe hacerse independiente del estado de los ganglios linfáticos y, por tanto, la linfadenectomía de rutina en etapa temprana CE no se defiende.

Por lo tanto es importante seleccionar los pacientes con riesgo de diseminación linfática que se beneficiarían más de la linfadenectomía. Varios sistemas de puntuación se han sugerido para este propósito; sobre todo basado en 4 variables: diámetro del tumor primario, estadio FIGO, tipo histológico y la profundidad de la invasión del miometrio. La clínica Mayo ha sugerido que el uso de estos 4 parámetros por biopsia intraoperatoria puede determinar con fiabilidad el estadio en 98,7% de los pacientes. En ausencia de biopsia intraoperatoria, la combinación de estudios de muestreo y de imagen endometriales preoperatorias con el tamaño del tumor intraoperatorio puede identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la linfadenectomía.

Sólo en casos de carcinomas con bajo riesgo (adenocarcinoma endometriode tipo I bien diferenciado G1) y ante la duda clínica de infiltración de la pared, el ginecólogo puede solicitar la valoración de la pieza quirúrgica, cuyo diagnóstico condiciona la realización de linfadenectomía pélvica.

Aunque la controversia prevalece en los casos de CE de bajo riesgo y etapa precoz, la ventaja de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica de rutina ha sido apoyada por la mayoría de los autores en la enfermedad de alto riesgo, es decir Grado 2 / 3 tumores endometrioides, enfermedad con > 50% de invasión del miometrio y alto riesgo subtipos histológicos de CE tales como células claras y los tumores serosos papilares. No hay recomendaciones sobre la extensión de la linfadenectomía o número de ganglios linfáticos. El manual de procedimientos quirúrgicos GOG sugiere que se debe extraer un mínimo de 10 ganglios linfáticos, presumiblemente basado en la suposición de que al menos un ganglio linfático se debe quitar de cada región de la pelvis y área para-aórtica.

La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales (Evidencia 1A. Consenso E).

La realización de una histerectomía radical a fin de evitar recidivas locales en cúpula vaginal en estadio I no está recomendada (Evidencia 1A. Consenso E).

En pacientes de riesgo intermedio y alto el uso de quimioterapia no puede sustituir a la exéresis ganglionar para mejorar la supervivencia.

## **PAPEL DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA**

El uso de la biopsia del ganglio centinela (BSGC) en el tratamiento del CE es un tema de creciente interés, y los estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico muestran resultados prometedores, con una tasa de detección en torno al 89% (Ansari 2013; Kang 2011).

El drenaje linfático uterino recorre dos vías simultáneas: drenaje pélvico a los vasos ilíacos a través de los linfáticos que acompañan a la arteria uterina y drenaje paraaórtico a través del plexo útero-ovárico. El poder estudiar un único ganglio o un pequeño número de ellos, no sólo nos informaría de cuál ha sido la ruta que habría seguido el tumor en caso de haber salido del lecho inicial, sino que permitiría realizar técnicas histológicas más precisas (cortes seriados, tinciones IHQ) que hicieran posible la detección de depósitos de células tumorales de tamaño más pequeño que las técnicas convencionales, tales como micro-metástasis o células tumorales aisladas<sup>12</sup>.

En cuanto a la metodología existen controversias. Algunos autores proponen como vía óptima de inyección del trazador la peritumoral o subserosa, en ambos casos mediante histeroscopia, lo que permitiría detectar más fácilmente ganglios en la cadena paraaórtica. Otros autores proponen la inyección intratumoral guiada por ecografía transvaginal, con una tasa de éxito del 90,5%<sup>13</sup>. Por su parte, la inyección cervical es mucho más sencilla, reproducible y menos molesta para las pacientes, a la vez que evita el eventual riesgo de diseminación neoplásica debida a la propia histeroscopia. Cuando se ha comparado la tasa de detección entre ambas técnicas, no se han encontrado diferencias significativas.

Ballester et al. 2011, presentan una tasa de detección del 80% y concluyen que la BSGC podría ser un paso intermedio entre la linfadenectomía sistemática y la no disección ganglionar en pacientes con EC de riesgo bajo-intermedio. Este estudio también sugirió que la BSGC puede proporcionar un plazo importante para adaptar la terapia adyuvante<sup>14</sup>.

Otro estudio prospectivo por How et al. 2012, demostró que la BSGC intraoperatoria es factible y obtiene tasas de detección adecuadas. El estudio mostró sensibilidad (S) del 89%, una especificidad (E) del 100% y un valor

predictivo positivo (VPP) del 100%. La detección del GC fue independiente del tipo histológico o grado de CE<sup>15</sup>.

Solima et al. 2012, que había informado en 2004 la posibilidad de detectar el GC en pacientes con CE, realizó otro estudio para evaluar su precisión, encontrando un tasa de detección del 95%; esta tasa más alta que otros estudios fue explicada por el intervalo de tiempo entre la inyección vía histeroscópica y la detección del GC. La técnica tuvo una S=90% y un VPN del 98%. La ocurrencia de un 56% de ganglio centinela en el área paraaórtica en este estudio sugiere una mejor sensibilidad en esta área utilizando inyección histeroscópica en comparación con la inyección cervical. Esta diferencia se atribuye a la complejidad del drenaje linfático del cuerpo uterino, y, posiblemente, al retraso entre la inyección del radiotrazador y la intervención, procedimiento que se suele planificar en dos días sucesivos<sup>16</sup>. Algunos autores encuentran mejores resultados, por su parte, al incrementar el volumen de inyección.

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CE RECURRENTE**

El CE recidiva en aproximadamente 7 a 11% de las mujeres.

El tratamiento de las recidivas de CE tipo I está condicionado por tres factores: la localización de la recidiva (local o a distancia), del tratamiento radioterápico previo y el estado físico de la paciente. Incluyen RT con o sin citorreducción quirúrgica, terapia hormonal y QT.

Para la mayoría de las mujeres con una recurrencia en la pelvis se recomienda RT radical en lugar de cirugía, especialmente si no han sido previamente irradiadas (evidencia 2C). Los mejores resultados a largo plazo de la cirugía de rescate son en pacientes con buenas condiciones quirúrgicas que tienen una recurrencia vaginal aislada en un campo previamente irradiado y que puede ser resecao completamente (evidencia 2C), siempre y cuando no existe evidencia de participación retroperitoneal o extensión de la enfermedad a la pared de la pelvis<sup>17</sup>. En la mayoría de las series, la cirugía generalmente fue seguida por el tratamiento de QT o radiación<sup>18</sup>. La decisión de operar a un paciente con CE recurrente debe ser individualizada.

En caso de recidivas de CE tipo II, se debe individualizar cada caso, similar al protocolo terapéutico aplicado a las recidivas del cáncer epitelial de ovario.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CANCER DE ENDOMETRIO

### Quimioterapia adyuvante

El tratamiento secuencial de QT tras RT adyuvante, puede considerarse ante estadios con alto riesgo de recidiva. Las indicaciones de quimioterapia según estadios FIGO 2009 se resumen en la siguiente tabla:

Histología endometrioide
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración individualizada de QT en estadios IB G3 y II G3 (estadios iniciales de alto riesgo). Factores de riesgo de recidiva a distancia: invasión miometrial &gt;50%, invasión linfovascular, aneuploidía, tamaño tumoral, invasión glandular endocervical y edad &gt;60 años.</li> <li>• QT en estadios III y IVA sometidos a cirugía de citorreducción óptima</li> <li>• QT en enfermedad metastásica o recurrente (estadio IVB): receptores hormonales negativos y grados 2-3, en fallo del tratamiento hormonal o en paciente muy sintomática</li> </ul>
Histologías desfavorables
<ul style="list-style-type: none"> <li>• QT en carcinoma seroso o de células claras (histologías de alto riesgo): en estadios IA con invasión miometrial, IB, II, III y IV.</li> <li>• Valoración individualizada de QT en estadio IA sin invasión miometrial</li> </ul>

La adyuvancia en CE con histologías desfavorables desde incluso estadios iniciales (estadios I y II) disminuye las tasas de recaída.

Los esquemas farmacológicos de elección serían<sup>1,4</sup>:

- ✓ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5-6 cada 21 días x 6 ciclos.
- ✓ Régimen TAP (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> + adriamicina 45 mg/m<sup>2</sup> día 1 + paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup> día 2 con G-CSF) cada 21 días x 6 ciclos.
- ✓ Doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> cada 21 x 6 ciclos.

### Radioterapia

La asociación de cirugía, radioterapia (RT) pélvica y posterior QT mejora la SLE y disminuye la mortalidad por CE (I-III) con una tendencia a mejorar la SG. La indicación de RT en el adenocarcinoma de endometrio viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. Se recomienda braquiterapia exclusiva en el estadio IA, asociar RT abdominal en el resto de casos.

Los mejores resultados publicados en estadios III-IV se han conseguido al combinar QT adyuvante y posterior RT abdominopélvica (SLE y SG, a 5 años, del 52,5 y 60,1%, respectivamente)<sup>4</sup>. El tratamiento que ha demostrado menor toxicidad y aumento de la supervivencia es del QT-RT-QT.

## Hormonoterapia

Los gestágenos son una opción de tratamiento primario en paciente clínicamente inoperable o que no desea someterse a tratamiento quirúrgico, y en el tratamiento de la recidiva cuando el tumor es bien diferenciado y/o expresa receptores hormonales (Evidencia 2C. Consenso E).

Entre otras, resultan recomendables las siguientes pautas farmacológicas<sup>1,4</sup>:

- ✓ *Acetato de megestrol* 160 mg/día
- ✓ *Acetato de medroxiprogesterona* 200 mg/día
- ✓ Alternativamente podría utilizarse *Tamoxifeno* 20 mg/día.

## Dianas de tratamiento específicas:

Recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de este tipo de tumores han permitido el desarrollo de nuevas terapias.

En el CE avanzado, PTEN suele estar inactivado, y por ello la vía del PI3K/Akt/mTOR se activa, favoreciendo la replicación celular y la angiogénesis. La mutación de PTEN está presente en el 50-80% de los carcinomas endometriales tipo I y en un 10% de los tipo II.

Por el momento, Bevacizumab y Temsirolimus son los dos únicos fármacos con datos positivos en estudios de fase II con un aumento de las tasas de respuesta y en el caso de Bevacizumab un beneficio en términos de supervivencia<sup>4</sup>.

<b>Inhibidores mTOR:</b> <i>Rapamicina, temsirolimus, ridaforolimus, everolimus</i>	<b>Inhibidores de la familia HER:</b> <i>Trastuzumab</i>
<b>Inhibidores PI3</b>	<b>Imatinib</b>
<b>Agentes antiangiogénicos:</b> <i>Bevacizumab, Factor de crecimiento del endotelio vascular – Trap, Sunitinib</i>	<b>Inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP)</b>
<b>Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):</b> <i>Erlotinib, gefitinib, lapatinib</i>	<b>Inhibidores del receptor del factor crecimiento fibroblastos 2 (FGFR2):</b> <i>PD173074, SU5402, AZD2171</i>

## SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

### **Cáncer de ovario y de endometrio sincrónico:**

El hallazgo de afectación ovárica, levanta la duda de que se trate de un estadio IIIA o un cáncer de ovario sincrónico. Los cánceres primarios sincrónicos del endometrio y ovario se encuentran en el 5% de las mujeres con CE y 10% de las mujeres con cáncer de ovario. En pacientes con CE, el riesgo parece ser mayor en premenopáusicas, en las cuales el 5-29% tiene un tumor maligno de ovario sincrónico.

La histología es a menudo la misma tanto en el endometrio y ovario, siendo difícil diferenciar si hay dos tumores distintos primarios o una metástasis del endometrio al ovario, o, con menor frecuencia, desde el ovario al endometrio. La enfermedad metastásica al ovario, en vez de un primario sincrónico, se debe sospechar cuando la enfermedad de ovario es pequeña, bilateral, o multinodular con los implantes de superficie e invasión angiolímfática en la corteza ovárica<sup>4</sup>.

La estadificación y el tratamiento quirúrgico es el mismo, independientemente de si el paciente tiene enfermedad metastásica o tumor primario sincrónico. En los casos con tumores primarios sincrónicos de ovario y endometrio, se recomienda continuar la cirugía con una estadificación completa como si se tratase de un cáncer de ovario (Evidencia 1A. Consenso E)<sup>1</sup>.

### **Preservación de la fertilidad:**

Las mujeres con CE estadio I, grado 1 que desean preservar la fertilidad pueden ser candidatas para el tratamiento con progestágenos (acetato de meggestrol, acetato de medroxiprogesterona, DIU de levonorgestrel) entre 6-24 meses. Aunque en la actualidad el estadio IA incluye los casos con infiltración hasta el 50% del miometrio, no existe evidencia que sea seguro el tratamiento conservador en estos casos.

Previo a iniciar el tratamiento hormonal se recomienda un estudio histeroscópico para valorar el tamaño y extensión tumoral con legrado fraccionado de toda la cavidad o resección endometrial. Se realizaran controles trimestrales con biopsia endometrial, histeroscopia y ecografía transvaginal. Si no hay respuesta objetivada en dos biopsias consecutivas, se valorará tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>.

**Sarcomas del estroma endometrial:**

Los sarcomas uterinos representan el 3% de los tumores de endometrio. Se caracterizan por originarse a partir del tejido mesodérmico del útero: del músculo liso, del estroma endometrial (SEE) o del tejido conjuntivo situado entre las fibras musculares lisas.

Históricamente, los SEE fueron clasificados como bajo o alto grado. Sin embargo, los SEE de alto grado se denominan ahora como sarcomas indiferenciados endometriales (UES) o sarcomas uterinos no diferenciados de alto grado (hGUS), lo que refleja la composición de las células anaplásicas con poca o ninguna evidencia de diferenciación del estroma endometrial. El término SEE se limita principalmente a los tumores mencionados anteriormente como "de bajo grado"<sup>19</sup>.

Los sarcomas uterinos pueden diseminarse por contigüidad a la cavidad abdominal, mientras que la diseminación a distancia suele ser por vía hematogena, generalmente a pulmón.

Los SEE de bajo grado destacan por su mejor pronóstico frente al resto de sarcomas, presentan receptores de estrógenos y progesterona, siendo los tratamientos hormonales la primera opción terapéutica tras la cirugía<sup>4</sup>. Los fármacos indicados son: acetato de megestrol, medroxiprogesterona, inhibidores de la aromatasa o análogos de la GnRH a dosis habituales y durante 5 años, recordando que en ningún caso se utilizará Tamoxifeno<sup>20</sup>.

El uso de QT adyuvante en el SEE está descartado, aunque se han publicado algunas series de casos de SEE muy agresivos y muy indiferenciados que se han beneficiado del uso de QT (docetaxel y gemcitabina).

A pesar de no disponer evidencia científica suficiente, se puede proponer añadir RT en los casos de SEE más avanzados para disminuir el riesgo de recaídas, siempre valorando los riesgos/beneficios de añadir tal tratamiento.

**CONCLUSIONES**

- La citología peritoneal positiva ya no se considera en el nuevo sistema de estadificación del CE de la FIGO.
- La RM constituye un marcador útil en la estadificación del cáncer endometrial y así evitar linfadenectomías innecesarias, sin embargo, la última modificación de la FIGO continúa estableciendo la estadificación

quirúrgica como obligatoria en el diagnóstico y tratamiento del CE.

- No se considera necesaria la linfadenectomía en pacientes con adenocarcinoma endometrial de bajo riesgo.
- Debe realizarse en pacientes de riesgo intermedio y alto, recomendándose linfadenectomía sistemática pélvica y paraaórtica hasta la vena renal izquierda en estas pacientes.
- En pacientes de riesgo intermedio y alto el uso de quimioterapia no puede sustituir a la exéresis ganglionar para mejorar la supervivencia.
- En CE tipo II la profundidad de la invasión miometrial no constituye un indicador de la afectación ganglionar
- La radicalidad quirúrgica constituye el principal factor pronóstico de supervivencia y una exéresis ganglionar incompleta puede contribuir a la persistencia del tumor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2010.
2. Cáncer endometrial. En Cunningham G. Williams Ginecología. 21ª ed. México:Mc Graw-Hill;2009. p. 687-702.
3. Suri V. Management of Endometrial Cancer: A Review Reviews on Recent Clinical Trials, 2015, 10:4.
4. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio. Oncosur 2012: grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid.
5. Hahn H, Song H, Lee I, et al. Magnetic resonance imaging and intraoperative frozen sectioning for the evaluation of risk factors associated with lymph node metastasis in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:1411-16.
6. Endometrial carcinoma: Pretreatment evaluation, staging, and surgical treatment. [monografía en Internet]. Goff B. (Ed):UptoDate; 2015 [acceso 5 de enero de 2016].
7. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012, 9.
8. Walker J, Piedmonte M, Spirtos N, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic

- Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-36.
9. Zapardiel I, Moreno E, Piñera A, De Santiago J. Novel technique for the complete staging of endometrial cancer by single-port laparoscopy, [online] *Gynecol Oncol* 2015.
  10. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Oct; 199(4):360.
  11. Frost JA, Webster K, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015,9.
  12. Cordero J, López de la Manzanara C, García A, et al. Estudio del ganglio centinela en estadios iniciales: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(5):243–248.
  13. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):88-94.
  14. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multi centre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12(5):469-76.
  15. How J, Lau S, Press J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 332-7.
  16. Solima E, Martinelli F, Ditto A, et al. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 419-23.
  17. Berek JS, Howe C, Lagase LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99:153.
  18. Dowdy, SC, Mariani, A, Cliby, WA et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101:280
  19. Memarzadeh S, Berek J. Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations and diagnosis. [monografía en Internet]. Goff B, Garcia R (Ed):Uptodate 2014. [acceso 7 de enero de 2016].
  20. Oncoguía SEGO: Sarcomas uterinos. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2014.