

Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del **ENDOMETRIO**

Guía del  
**ENDOMETRIO**

Guía clínica de  
diagnóstico y tratamiento del  
Carcinoma de  
**ENDOMETRIO**

---

**Guía clínica  
de diagnóstico y  
tratamiento del  
carcinoma de  
endometrio**

---

© 2012 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2012  
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta  
Tel.: 91 804 63 33 - [www.youandussa.com](http://www.youandussa.com)  
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: XXX-XX-XXX-XXXX-X

DL:

# PARTICIPANTES

*Coordinador y Editor de la guía:*

**Dr. Miguel Ángel Lara Álvarez**

Unidad de Oncohematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dr. Jorge Petrement Briones**

Sección de Ginecología Oncológica, Hospital Severo Ochoa. Madrid

*Autores:*

**Dra. Judith Albareda Landívar**

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dra. Begoña Cajal Campo**

Unidad Central de Radiodiagnóstico. Hospital del Sureste. Madrid

**Dra. Julia Calzas Rodríguez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Dra. Esther Domínguez Franjo**

Unidad Central de Radiodiagnóstico. Hospital del Sureste. Madrid

**Dra. Míriam Dorta Suárez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Jesús García Donas**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dra. Margarita Gimeno Aránguez**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dra. Carmen González Paz**

Unidad de Oncohematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dr. Juan José Hernández Aguado**

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dr. José Herranz Padial**

Unidad Central de Radiodiagnóstico. Hospital del Sureste. Madrid

**Dr. Jesús Jiménez López**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Miguel Ángel Lara Álvarez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dra. Almudena Martín Marino**

Unidad de Oncohematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dra. Esther Martínez Lamela**

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dr. César Mendiola Fernández**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Jesús Molero Vilchez**

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

**Dr. José Luis Muñoz González**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Dra. María Angeles Pérez-Escutía**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. José Pérez-Regadera Gómez**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Rosa María Prados Losa**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Dra. Aurora Rodríguez Pérez**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Dra. Nuria Romero Laorden**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dr. Fernando Segovia Martínez de Murguía**

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Henares. Coslada. Madrid

**Dr. José Miguel Seoane Ruiz**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Coordinadora científica de las guías OncoSur:*

**Dra. Cristina Grávalos Castro**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Coordinadora técnica de las guías OncoSur:*

**María Eugenia López Muñoz**

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	1
1.1. Factores de riesgo .....	1
1.2. Prevención.....	4
2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ENDOSCÓPICO.....	7
2.1. Diagnóstico clínico inicial .....	7
2.2. Método de cribado .....	8
2.3. Método de diagnóstico .....	9
2.3.1. Citología endometrial.....	9
2.3.2. Legrado fraccionado.....	9
2.3.3. Ecografía transvaginal .....	10
2.3.4. Histeroscopia.....	11
3. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN .....	19
3.1. Diagnóstico .....	19
3.2. Estadíaaje y técnicas de imagen.....	20
3.2.1. Ecografía transabdominal y transvaginal.....	21
3.2.2. Tomografía computarizada (TC).....	21
3.2.3. Resonancia magnética (RM).....	22
3.2.3.1. Técnica.....	22
3.2.3.2. Protocolo.....	23
3.2.3.3. Estadíaaje con RM.....	23
3.2.3. 4. Hallazgos en RM.....	26
3.2.4. TC-PET .....	26
3.3. Seguimiento .....	26
4. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO .....	31
4.1. Generalidades del cáncer de endometrio.....	31
4.2. Papel del patólogo en la valoración del cáncer de endometrio .....	32

4.3. Protocolo para el examen de biopsias de pacientes con cáncer de endometrio.....	32
4.4. Estadío pTNM: FIGO .....	35
4.5. Cáncer familiar .....	37
4.6. Precursores .....	38
4.7. Indicación de la biopsia intraoperatoria en el cáncer de endometrio .....	38
5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	41
5.1. Valoración prequirúrgica del riesgo de recidivas.....	42
5.1.1. Tipos histológicos.....	42
5.1.2. Factores pronósticos y grupos de riesgo de recidiva.....	42
5.1.3. Evaluación de la afectación ganglionar .....	44
5.1.4. Consideración de la linfadenectomía .....	45
5.1.5. Combinación asociada .....	46
5.2. Tratamiento quirúrgico del CE tipo I .....	47
5.3. Tratamiento quirúrgico del CE tipo 2.....	48
5.4. Tratamiento quirúrgico del CE localmente avanzado.....	50
5.5. Estadificación condicionada .....	51
5.6. Otros enfoques quirúrgicos .....	53
5.7. Tratamiento quirúrgico del CE recurrente .....	56
5.8. Situaciones especiales .....	57
6. RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO .....	63
6.1. Introducción.....	63
6.2. Información disponible sobre radioterapia adyuvante (FIGO 1988) .....	64
6.2.1. Estadios prococes I-II oculto (FIGO 1988).....	64
6.2.2. Estadios III .....	65
6.2.2.1. <i>Estadio IIIA</i> .....	65
6.2.2.1.1. <i>IIIA por citología peritoneal positiva exclusiva</i> .....	65
6.2.2.1.2. <i>IIIA por infiltración de la serosa</i> .....	66
6.2.2.1.3. <i>IIIA por infiltración de anejos</i> .....	67
6.2.2.2. <i>Estadio IIIB</i> .....	67
6.2.2.3. <i>Estadio IIIC</i> .....	68
6.2.3. Estadio IV .....	69

6.3. Revisión sobre el empleo de quimioterapia y radioterapia en el cáncer de endometrio.....	70
6.4. Revisión sobre la toxicidad aguda y crónica de la radioterapia abdominopélvica, utilidad, limitaciones.....	71
6.5. Guía de tratamiento del cáncer de endometrio .....	72
6.5.1. Estadios precoces .....	73
6.5.2. Estadio II.....	74
6.5.3. Estadio IIIA por afectación anexial exclusiva o de serosa exclusiva.....	74
6.5.4. Estadio patológico IIIC por afectación ganglionar exclusiva, sin otros datos de diseminación extrauterina.....	75
6.5.5. Estadios III con más de una localización de diseminación extrauterina.....	75
6.5.6. Estadios IVA-IVB.....	76
6.5.7. Enfermas inoperables (ASA IV) o que rechazan cirugía.....	77
7. QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO .....	81
7.1. Quimioterapia adyuvante .....	81
7.1.1. Radioterapia versus quimioterapia adyuvante.....	82
7.1.2. Radioterapia versus radioquimioterapia adyuvante .....	82
7.2. Quimioterapia en la enfermedad metastásica o recidivada.....	85
8. HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO .....	89
8.1. Tratamiento complementario con hormonoterapia en estadios iniciales .....	89
8.2. Tratamiento hormonoterápico de la enfermedad avanzada.....	91
8.3. Quimioterapia más hormonoterapia.....	94
8.4. Fármacos frente a dianas específicas asociadas a hormonoterapia .....	94
9. NUEVAS TERAPIAS FRENTE A DIANAS ESPECÍFICAS.....	97
9.1. Inhibidores de diana de la rapamicina en células de mamífero.....	97
9.2. Inhibidores de PI3K.....	99
9.3. Agentes antiangiogénicos.....	99
9.4. Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico e inhibidores de la familia HER.....	101



9.5. Imatinib .....	102
9.6. Inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) .....	103
9.7. Enterotoxina de <i>Clostridium perfringens</i> .....	102
9.8. Inhibidores del receptor del factor del crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) .....	104
10. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO .....	107
10.1. Clasificación pronóstica .....	108
10.2. Patrones de recurrencia .....	109
10.3. Seguimiento .....	110

# 1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

José Miguel Seoane Ruiz

El adenocarcinoma de cuerpo uterino constituye la neoplasia maligna más frecuente de las pelvis femenina en los países desarrollados. Las mujeres tienen un riesgo de desarrollar cáncer endometrial a lo largo de su vida del 2,5%, lo que supondría el 6% de todos los cánceres en mujeres (1). En los últimos años, su frecuencia ha ido aumentando, sobre todo debido al riesgo asociado al uso de ciertas terapias como las THS y el tamoxifeno. Por otro lado, técnicas diagnósticas y quirúrgicas nuevas como la histeroscopia y la laparoscopia han supuesto un gran avance tanto en el diagnóstico precoz como en el enfoque terapéutico.

Todos estos avances y la colaboración multidisciplinar de ginecólogos, anatomopatólogos y oncólogos médicos y radioterápicos han conseguido unos resultados en cuanto a morbi-mortalidad excelentes en el conjunto de la Oncología Ginecológica. Así, las tasas de supervivencia a los 5 años en los casos localizados (la mayoría de los diagnosticados), con extensión regional y los metastásicos son 96,66 y 24%, respectivamente.

El cáncer endometrial puede originarse a partir de un endometrio normal, atrófico o hiperplásico. Actualmente se suelen distinguir 2 tipos principales de carcinoma (2). Los carcinomas tipo I son los más comunes (75-80%), presentes en mujeres más jóvenes, suelen asociarse con la presencia de un hiperestrogenismo absoluto o relativo, tendiendo a originarse a partir de una hiperplasia previa y dando lugar a adenocarcinomas endometrioides de bajo grado, generalmente poco agresivos.

Los carcinomas tipo II suelen ser de más alto grado y con formas más agresivas, presentando una tendencia a aparecer espontáneamente. Histológicamente, abarcan los tumores serosos papilares, de células claras, adenoescamosos y en general los tumores grado III. Suelen presentarse a edades mayores y no tienen relación con los estrógenos.

Los estudios epidemiológicos se han enfocado fundamentalmente a los factores de riesgo de los tumores endometriales tipo I, en los que se ha visto una fuerte relación con los niveles de estrógenos circulantes. Los factores de riesgo relativos a los tumores tipo II están escasamente establecidos.

## 1.1. FACTORES DE RIESGO

### a) Terapia hormonal sustitutiva

Múltiples estudios han mostrado la relación entre el tratamiento hormonal sustitutivo y el aumento de incidencia del carcinoma endometrial, cuyo riesgo parecía multiplicarse hasta 10-20 veces (3) (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions Trial, WHI, etc.). En todos estos estudios parece quedar claro que el factor de riesgo es la administración de estrógeno exógeno de forma aislada, ya que dicho riesgo desaparecía si se asociaba un gestágeno al menos 10 días de cada mes (4).

### b) Tamoxifeno

Tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que se usa en la prevención y tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente. Se ha observado un efecto agonista estrogénico sobre el endometrio y diversos trabajos han mostrado un aumento del riesgo relativo de aparición de cáncer endometrial de 2,53-6,4 veces en sus consumidoras con respecto a la población normal (5). Una reciente revisión parece asociar también el consumo de tamoxifeno con el riesgo aumentado de presentar sarcoma uterino. Todo esto obliga a extremar la vigilancia en estas pacientes que, por otro lado, se benefician considerablemente de los efectos en la mama de este medicamento.

### c) Obesidad

La obesidad se presenta como uno de los factores de riesgo independientes para cáncer endometrial más potentes, no sólo para padecer el tumor sino también para fallecer por el mismo (6). El mecanismo fisiopatológico consistiría en la mayor aromatización de la androstendiona en el tejido adiposo y la menor producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, que conduciría a un aumento de los niveles de estró-

geno biodisponible (7). Existen estudios que parecen diferenciar el riesgo entre la existencia de una distribución de grasa fundamentalmente abdominal (mayor riesgo) con respecto a un aumento de grasa periférico (menor riesgo).

### **d) Diabetes**

Aunque no está universalmente aceptado, parece existir una relación entre la diabetes, sobre todo la no insulino dependiente, y el aumento del riesgo de presentar carcinoma endometrial (8). Esta relación se debería a la presencia de una hiperinsulinemia que conduciría a un estado de hiperestrogenismo mediado por el aumento de producción de esteroides, la estimulación de la conversión de testosterona en estradiol y al freno a la presencia en sangre circulante de globulina transportadora de hormonas sexuales.

### **e) Hipertensión arterial**

Esta asociación, frecuentemente mencionada, parece no ser independiente, sino ir de la mano de los altos índices de masa corporal (9).

### **f) Paridad**

Varios estudios han comprobado que los embarazos tienen un efecto protector sobre el cáncer endometrial. Esto sería a través de la interrupción durante la gestación de la estimulación estrogénica al endometrio, así como la presencia de altos niveles de progesterona circulante en estas circunstancias vitales (10).

### **g) Factores menstruales**

Después de ajustar otros factores, se ha observado una relación entre el aumento de años de presencia de menstruación (menarquia temprana, menopausia tardía) y el cáncer endometrial (11).

### **h) Síndromes de anovulación crónica**

Estas pacientes (SOP, etc.) presentarían un hiperandrogenismo que daría lugar, por conversión periférica, a un aumento de los estrógenos circulantes. Por otro lado, la falta de secreción normal de progesterona por parte del cuerpo lúteo haría perderse el efecto protector de dicha hormona (12).

### **i) Dieta**

Las dietas ricas en grasas saturadas y monosaturadas parecen provocar un aumento del riesgo de padecer carcinoma endometrial, según diversos estudios (13). Por otro lado, la ingesta de carbohidratos complejos, específicamente pan y cereales, disminuirían dicho riesgo.

### **j) Predisposición genética**

El síndrome hereditario de cáncer colorrectal no polipósico es un trastorno genético dominante donde ciertas mutaciones en genes reparadores del ADN conducen a sus portadores a un riesgo vital de padecer este tipo de cáncer de un 80%. Las portadoras femeninas de este síndrome tienen un riesgo del 40-60% de presentar a lo largo de su vida cáncer de endometrio, así como otros tipos de cáncer (ovárico, intestino delgado, uréter o en pelvis renal) tanto sincrónicos como metacrónicos (14). La relación del cáncer de endometrio con las mutaciones de BRCA es discutida.

## **1.2. PREVENCIÓN**

Se ha observado que diversos factores tendrían un efecto protector frente al cáncer de endometrio, fundamentalmente por la vía de la reducción de la estimulación estrogénica.

### **a) Contraceptivos orales**

Debido al efecto de supresión de la proliferación endometrial que ejerce el componente progestagénico, la reducción del riesgo aumenta con los años de uso y parece independiente del tipo de gestágeno (15). También se ha observado cierto papel protector en los tratamientos hormonales postmenopáusicos continuos que incluían gestágenos.

### **b) Tabaco**

Diversos estudios han mostrado una disminución del riesgo de cáncer endometrial en fumadoras (RR: 0,8) (16). Esto sería inducido por la disminución de los niveles endógenos de estrógenos que provoca el tabaco al alterar su metabolismo hepático, así como su influencia al adelantar la edad de la menopausia.

No hace falta decir que esta modesta disminución del riesgo no compensa los múltiples efectos deletéreos del tabaco.

### c) Ejercicio físico

Se ha observado un moderado efecto beneficioso del ejercicio físico, el cual es independiente del índice de masa corporal (17).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A et al. Cancer Statistics 2009. CÁNCER Cancer J Clin 2009;59:225.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma Gynecol Oncol 1983;15:10.
3. Wooduff JD. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking Premarin with medroxyprogesterone acetate or conjugated strogens alone. The Menopause Study Group. Am J Obstetric Gynecol 1994;170:1213.
4. Smith DC et al Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med 1975;293:1164.
5. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol 2004;94:256.
6. Renehan AG et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies Lancet 2008;371:569.
7. Gredmark T. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of endometrium. Gynecol Oncol 1999;72:138.
8. Brinton LA. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results for a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1317.
9. Soler M et al Hypertension and hormone-related neoplasms in women. Hypertension 1999;34:320.
10. Lochen ML. Childbearing and mortality from cancer of corpus uteri. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:373.
11. McPherson CP. Reproductive factors and risk of endometrial cancer: The Iowa Women Health Study. Am J Epidemiol 1996;143:1195.
12. Coulam CB et al. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983;61:403.
13. Potishman N. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. BMJ 2004;328:1285.

14. Koornstra JJ. Clin Genet 2009;75:141.
15. Parslov M. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. Am J Obstet Gynecol 2000;182:23.
16. Doherty JA. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2007;197:139.
17. Schouten LJ. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherland Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2004;96:1635.

## 2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ENDOSCÓPICO

José Luis Muñoz González y Jesús Jiménez López

### 2.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO INICIAL

El síntoma de presentación del cáncer de endometrio suele ser una hemorragia uterina anormal en una paciente postmenopáusica, pero se debe sospechar un cáncer de endometrio en los siguientes casos (1):

1. Paciente postmenopáusica asintomática con hallazgo ecográfico de hidro, pio o hematometra u otros hallazgos sospechosos por técnicas de imagen.
2. Paciente postmenopáusica asintomática con el hallazgo de "células endometriales" en la citología cérvico-vaginal.
3. Paciente perimenopáusica con menometrorragias no relacionadas con la menstruación.
4. Mujeres premenopáusicas con hemorragias genitales anormales, particularmente si se asocian a antecedentes de anovulación.

La probabilidad de encontrarnos con un cáncer de endometrio en una mujer postmenopáusica que sangra es del 5-10%, pero este porcentaje aumenta en presencia de factores de riesgo (2).

El dolor suele ser síntoma de enfermedad avanzada, al igual que la presencia de tumoración clínica en hipogastrio.



## 2.2. MÉTODOS DE CRIBADO

Al contrario de lo que ocurre con el cáncer de cérvix y la citología, no existen métodos de cribado eficaces para la detección del carcinoma de endometrio. La realización de una toma endometrial rutinaria no ha demostrado ser coste-eficiente en pacientes asintomáticas (1).

Pacientes en las que puede estar justificado el cribado del carcinoma de endometrio incluyen:

1. Mujeres postmenopáusicas en tratamiento con estrógenos exógenos sin progestágenos asociados.
2. Mujeres obesas postmenopáusicas, con antecedentes familiares de cáncer de endometrio, mama, ovario o colon.
3. Mujeres cuya menopausia ocurrió después de los 52 años.
4. Mujeres premenopáusicas con ciclos anovulatorios, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).
5. Mujeres en tratamiento con tamoxifeno.

La evaluación ambulatoria de una mujer con sospecha de tener un cáncer endometrial debe incluir:

- Inspección ginecológica meticulosa.
- Toma citológica exocervical y endocervical.
- Ecografía ginecológica transvaginal.
- Biopsia endometrial (mediante histeroscopia de elección).
- Biopsia de cualquier lesión genital sospechosa.

## 2.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Es imprescindible para el diagnóstico de un carcinoma de endometrio la obtención de tejido endometrial para su estudio histológico. Para ello se han utilizado diversos métodos:

### 2.3.1. CITOLOGÍA ENDOMETRIAL

La toma directa de células endometriales puede realizarse por varios métodos:

- Lavado.
- Aspirado.
- Cepillado.

Existen diversos tipos de cánulas en el mercado que permiten la obtención de muestras de forma ambulatoria y con mínimas molestias para la paciente.

Aún así, la precisión de este procedimiento oscila entre el 60-88%, y debe ser siempre complementado con una muestra para estudio histológico.

En un estudio realizado en nuestro centro, comparando el rendimiento de estas técnicas con histeroscopia para la obtención de material endometrial en casos de sospecha de patología endometrial, llegamos a la conclusión de que mediante biopsia dirigida por histeroscopia se encontró presencia de patología en el 47,4% de los casos de pruebas fallidas o con material insuficiente con los otros métodos.

### 2.3.2. LEGRADO FRACCIONADO

Este procedimiento consiste en la obtención mediante legrado de una muestra para estudio histológico procedente del endocérnix y otra del endometrio. Requiere anestesia e ingreso de la paciente.

Si bien hoy día puede quedar desplazada o sustituida por la histeroscopia, en aquellos medios en los que no se disponga de ella sigue siendo un método válido que permite tanto establecer el diagnóstico anatomopatológico como el estadio prequirúrgico, al acercarse al diagnóstico la existencia o no de invasión cervical.

Según diversos autores, entre un 10 y un 20% de las lesiones endometriales de diversa naturaleza no se descubren con el legrado uterino y un 12,9% de casos de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial no se diagnostican cuando practicamos un legrado antes de una histeroscopia (3). Probablemente esto ocurra porque en más del 60% de los casos la legra sólo alcanza un 50% de la superficie de la cavidad uterina (4).

### 2.3.3. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

En la mujer postmenopáusica, el endometrio es atrófico, con un espesor no superior a los 4-5 mm, apareciendo como una línea delgada ecogénica.

La mayoría de los autores consideran que:

- Grosor endometrial <4-5 mm: no patológico (5, 6) (nivel evidencia I).
- Grosor endometrial >8-9 mm: sospechoso (nivel evidencia I).

Al incremento del espesor endometrial habría que añadir otros datos que apoyarían la presencia de una imagen endouterina, ecográficamente sospechosa.

- Bordes irregulares.
- Límites imprecisos.
- Mala configuración de la cavidad.

Con la ecografía TV también podemos aproximarnos a la existencia o no de invasión miometrial con una sensibilidad que oscila, según los estudios, entre el 58-76%.

La utilización de ecografía TV con doppler color constituye también una ayuda al diagnóstico del cáncer de endometrio, ya que el flujo intratumoral es prominente, con vasos irregulares, de paredes finas y baja resistencia.

La sonohisterografía puede ser un excelente complemento a la exploración ecográfica, ya que puede aclarar dudas acerca de las características de algunas imágenes observadas en ecografía tradicional (7, 8).

La ecografía es un método inocuo y no invasivo; realizada con sonda OTV y doppler color; y complementada con la sonohisterografía, puede ser utilizada como método diagnóstico de primer eslabón en la paciente sospechosa de padecer un adenocarcinoma endometrial, pero nunca debe ser considerado como método diagnóstico definitivo, y su papel en el diagnóstico del cáncer de endometrio no debe ser considerado como en competencia con la histeroscopia, sino como método complementario (9).

**De entre todos los posibles métodos de diagnóstico que hoy en día existen a nuestra disposición, la histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida es el método de elección (nivel evidencia II).**

### 2.3.4. HISTEROSCOPIA

Este método permite la visualización directa tanto del canal endometrial como de la cavidad uterina, a la vez que nos permite obtener una biopsia selectiva de la lesión sospechosa, si la hubiera.

Estaría, por tanto, indicada la práctica de este procedimiento en todos los casos en los que hubiera una sospecha de cáncer de endometrio.

En ningún caso la histeroscopia constituye un procedimiento diagnóstico definitivo, si no va acompañada de biopsia (10, 11) (nivel evidencia II).

Las principales características histeroscópicas en el cáncer de endometrio son:

- Incremento del espesor endometrial.
- Vascularización atípica (aspecto irregular y tortuoso con cambios bruscos de dirección y de calibre,...). Proliferaciones polipoides de aspecto cerebroide, proyecciones irregulares exofíticas o papilares. Tejido friable, que se desmenuza con facilidad al tomar la biopsia. Áreas hemorrágicas, con sangrado espontáneo y al contacto, áreas de necrosis y ulceración (12).

La descripción histeroscópica clásica de las diferentes formas de carcinoma endometrial fue realizada por Sugimoto en 1975 y está basada en la apariencia estructural: describe formas polipoides, nodulares, papilares y ulceradas.

Según su distribución, podemos encontrar formas difusas y localizadas.

A veces vemos que las *formas difusas* son muy difíciles de diferenciar de una hiperplasia endometrial y en ocasiones, cuando la superficie es polipoide y no muestra áreas de necrosis ni hemorrágicas, puede parecerse mucho a un endometrio normal en fase periovulatoria, siendo una de las principales causas de error diagnóstico, de ahí la importancia de complementar siempre la histeroscopia con la biopsia dirigida.

Las *formas localizadas* o focales son más propias de las pacientes postmenopáusicas, probablemente porque en éstas el adenocarcinoma no suele originarse a partir de un sustrato de hiperplasia endometrial previa, sino en el seno de un endometrio atrófico, delgado y liso. En estos casos, la formación adenocarcinomatosa polipoide, focal o circunscrita, resulta fácilmente identificable del resto de la mucosa endometrial, siendo en ocasiones de difícil diagnóstico diferencial con un pólipo endometrial.

La exactitud diagnóstica de la histeroscopia para el carcinoma endometrial supera el 90% de aciertos, si bien varía de unos autores a otros. Mientras que para Hamou (11) es del 94%, Labastida (13) comunica una sensibilidad del 91,11%, una especificidad del 99,58%, un valor predictivo positivo (VPP) del 78,84%, un valor predictivo negativo (VPN) del 99,84%. Por su parte, Pérez-Medina (14) tiene una sensibilidad del 88,9%,

una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99,2%, y Haller refiere una sensibilidad de 95,3%, especificidad del 93,9, VPP del 95,3% y VPN del 93,9% (15).

### **UTILIDAD DE LA HISTEROSCOPIA EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

La visualización completa del canal y de la cavidad uterina nos puede informar acerca del estadio en que se encuentra la enfermedad.

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%) (16, 17).

Con la histeroscopia podemos distinguir entre carcinomas *circunscritos* y bien delimitados o carcinomas de *extensa diseminación* intracavitaria; estos últimos implicarán un peor pronóstico.

En cuanto a la valoración de la *afectación endocervical* (estadio II), la histeroscopia juega un papel primordial, ya que permite la visualización directa y la toma de biopsia.

La baja especificidad y VPP en algunas series mejoran cuando se utiliza la imagen de resonancia magnética (IRM) como método complementario.

La histeroscopia es un buen método para la valoración de la afectación endocervical siempre y cuando vaya acompañada de biopsia. (18, 19) (nivel evidencia II).

La afectación cervical es diagnosticada con una sensibilidad que oscila entre el 64-100%, especificidad del 73-89%, un VPP del 38,4% y un VPN del 100%. La tasa de FN es del 7,9% (20). Rivero (21) comunica una tasa de FN del 4,8% y FP del 38,8%. En estudios (22, 23) en los que comparan diferentes métodos de diagnóstico, se concluye que la histeroscopia es la mejor prueba para excluir la afectación del canal cervical,

y la RMN e histeroscopia las mejores para confirmarlo, aunque el grado de afectación superficial o profunda sólo podrá ser valorado por la RMN. La ultrasonografía no mejora el diagnóstico (24).

La histeroscopia, por tanto, es un buen método tanto para el diagnóstico positivo como negativo de afectación cervical y complementaria a la IRM en la estadificación prequirúrgica.

## **RIESGO DE DISEMINACIÓN PERITONEAL DEL TUMOR TRAS LA HISTEROSCOPIA**

Existe cierta controversia al considerar que la realización de una histeroscopia diagnóstica en una paciente con un cáncer de endometrio podría conllevar el paso de células tumorales a la cavidad peritoneal a través de los orificios tubáricos.

En relación a este tema, e independientemente del significado pronóstico que pueda tener el hallazgo de citologías peritoneales positivas en enfermedad en estadios iniciales, se han publicado diversos estudios con resultados dispares (25-27).

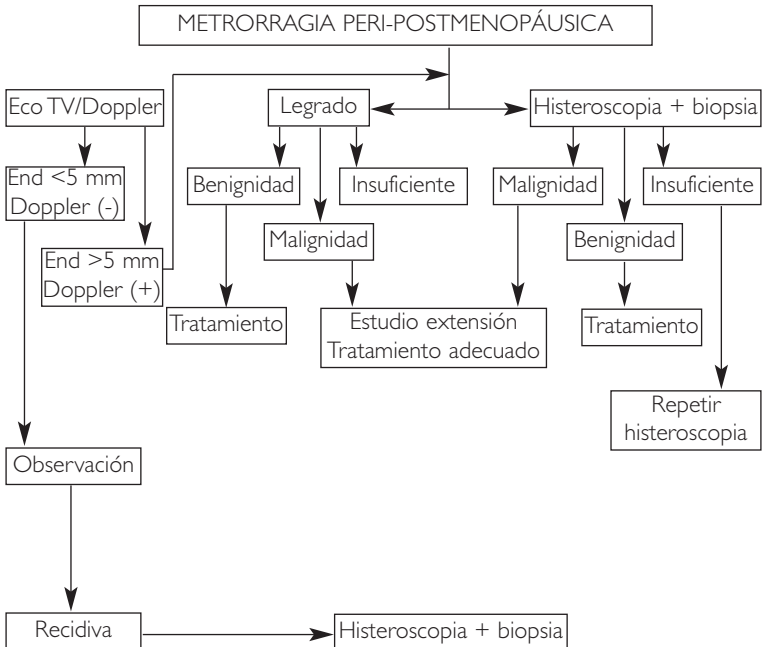
Destaca una revisión de la literatura publicada en el año 2005 por Yazbeck C y cols. (28). en la que después de analizar 14 trabajos publicados en relación a este tema, no puede encontrar relación directa entre la utilización de la histeroscopia en el diagnóstico y la contaminación peritoneal de células malignas.

En otra revisión más reciente sobre este tema (29) en la que se reevalúan los resultados de 9 ensayos clínicos que incluyeron más de 1.000 pacientes con cáncer de endometrio, se vuelve a incidir sobre el riesgo de diseminación celular tras la realización de histeroscopia, concluyendo que se necesitan más estudios para aclarar definitivamente esta posibilidad, así como su incidencia en el pronóstico de la paciente.

En nuestra experiencia, no observamos un incremento significativo de pacientes con citología peritoneal (+) tras la realización de la histeroscopia.

Por tanto, aunque hoy por hoy no hay ninguna evidencia definitiva disponible sobre el papel de la histeroscopia diagnóstica en la frecuencia de contaminación peritoneal por células neoplásicas ni sobre el pronóstico vital de las pacientes con cáncer de endometrio, y en el estado actual del conocimiento, no hay ninguna razón para evitar la histeroscopia en el diagnóstico del cáncer de endometrio, si bien es verdad que deberemos extremar las precauciones en estos casos y utilizar presiones intrauterinas menores de 80 mmHg, así como acortar el tiempo de exploración lo más posible.

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO





## BIBLIOGRAFÍA

1. Documentos de Consenso de la SEGO. Año 1999. Carcinoma de endometrio.
2. Gredmark T, Kevint S, Havel G, Mattson LA. Histopatological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJOG* 1995;102:133-36.
3. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kietlinska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. *Eur J Gynaec Oncol* 1995;1: 26-29.
4. Stocy RJ, Kazzbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-40.
5. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1488.
6. Gupta JK, Chier PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosis of endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
7. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610-21.
8. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SWM, Jansen FW. Saline contrast hystero-graphy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110:938-47.
9. T. Justin Clark. Hysteroscopy and Ultrasonography in the diagnosis of Endometrial Cancer. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2006;46:3-12.
10. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Gilardi G. Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment. *Int J Gynecol Obstet* 1990;31:107-116.
11. Hamou JE. Myrohysteroscopy. A new procedures and its original applications in Gynecology. *J Repro Med* 1981;26:375-79.
12. Riolo O, Antico F, Palmara V, Benedetto V, Panama S, Nicotina PA. Hysteroscopic findings of endometrial carcinoma. Evaluation of 104 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(4): 434-6.
13. Labastida R. Tratado y atlas de histeroscopia. Ed Mason-Salvat. Barcelona 1990.
14. Pérez-Medina T, López-Mora P, Martínez-Cortés L, Huertas MA, Haya J, Bajo J. Comparación de la histeroscopia-biopsia con el legrado diagnóstico de la hemorragia uterina anormal. *Prog Obst Gin* 1994;37:479-86.
15. Haller H, Matejčić N, Rukavina B, Kršević M, Rupčić S, Mozetić D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1996;54:155-59.
16. Schink JC, Lurain JR, Wallemarck CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216-9.
17. Shinnick JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-4.
18. Ávila ML, Ruiz R, Cortabarría JR, Rivero B, Ugalde FJ. Assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma by hysteroscopy and directed biopsy. *Int J Gynecol Cancer* 2007;Apr 19;(Epub ahead of print).

## 2. Diagnóstico clínico y endoscópico

19. Almong B, Gutman G, Lessing JB, Grisaru D. Prediction of cervical involvement in endometrial cancer by hysteroscopy. *Arch Gynecol Obstet* 2007 Jan;275(1):45-8.
20. Homesley HD. Management of endometrial cancer: *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 529-34.
21. Rivero B, Histeroscopia previa. Biopsia de endometrio. En: Comino R, Balagueró L, del Pozo (eds). *Cirugía Endoscópica en Ginecología*. Ed. Proas Science 275-83.
22. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fugil S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:512-16.
23. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Preoperative hysteroscopic assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; aug 82(2):279-82.
24. Thorvinger B, Gudmundsson T, Horvath G, Forsberg L, Holtas S. Staging in local endometrial carcinoma. Assessment of magnetic resonance and ultrasound examinations. *Acta Radiologica* 1989;30(5):525-9.
25. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*: March 2003;13(2):223-227.
26. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cell ? *Obstet Gynecol Surv* 2004 Apr;59(4):280-4.
27. Obermaier A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E et al. Does Hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000;88:139-43.
28. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Hystérocopie diagnostique et risque de contamination péritonéale par les cellules tumorales. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:247-252.
29. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010 Feb;20(2):261-7.

## 3. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Esther Domínguez Franjo, Begoña Cajal Campo  
y José Herranz Padial

Las técnicas de diagnóstico por imagen han adquirido un papel importante en la detección, el estadiaje y planificación de tratamiento del cáncer de endometrio. Las mejoras tecnológicas y la integración de los hallazgos radiológicos con los descubrimientos clínicos, permiten optimizar el planteamiento terapéutico.

### 3.1. DIAGNÓSTICO

Habitualmente, la primera técnica de imagen empleada en la evaluación de la mujer con metrorragia y el *screening* de mujeres de alto riesgo, es la ecografía transvaginal. En la mujer premenopáusica, el grosor y la apariencia del endometrio varía con el ciclo menstrual y puede alcanzar hasta los 16 mm de grosor en la fase secretoria con aumento de la ecogenicidad. La apariencia del endometrio normal y de patologías como hiperplasia endometrial pueden solaparse en esta fase, y en muchos casos es necesario repetir el estudio en diferente fase del ciclo menstrual, preferiblemente tras la menstruación, que es cuando el endometrio disminuye su grosor a 1-4 mm. En la mujer postmenopáusica, el endometrio debe ser fino, ecogénico y homogéneo, con grosor menor de 4 mm. Un grosor menor de 4-5 mm en ecografía transvaginal generalmente excluye cáncer (1). Cualquier grosor mayor de 5 mm en mujer con metrorragia postmenopáusica o heterogeneidad endometrial o engrosamiento focal debe ser examinado con sonohisterografía, biopsia o histeroscopia (2). El carcinoma endometrial se presenta como hallazgo de aumento de grosor e irregularidad de la línea endometrial. Este hallazgo no es específico y se puede encontrar en otras patologías como hiperplasia o pólipos endometriales, aunque en los tumores endometriales

tienden a causar un engrosamiento más difuso e irregular. La presencia de irregularidad de la línea mioendometrial es más específica e indica tumor invasivo.

El valor del doppler color en la diferenciación entre patología endometrial benigna y maligna es controvertido, ya que existe un amplio solapamiento en los índices doppler (velocidad pico sistólica, índice de resistencia, índice de pulsatilidad) entre las diversas patologías.

### **3.2. ESTADIAJE Y TÉCNICAS DE IMAGEN**

El estadiaje del tumor en el diagnóstico es otro factor determinante en el pronóstico y el tratamiento: el estadiaje del carcinoma endometrial se basa en los criterios quirúrgico-patológicos establecidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), con revisión en el año 2009 (3).

El estadiaje de la FIGO se basa en el porcentaje de afectación miometrial (estadio I), la afectación cervical (estadio II) y la extensión directa o por metástasis a ovarios y la invasión de la serosa uterina (estadio III). La nueva clasificación de la FIGO unifica las categorías IA (tumor limitado al endometrio) y la IB (invasión menor del 50% del espesor endometrial), en la categoría IA. Tampoco incluye el estadio IIA (invasión de la mucosa cervical), que debe incluirse en el estadio I.

El sistema de estadiaje de la FIGO utiliza los hallazgos de la laparotomía exploradora: histerectomía total, doble anexectomía, revisión abdominal y linfadenectomía. El significado de los lavados peritoneales permanece en discusión; la nueva clasificación de la FIGO 2009 no los incluye en el estadiaje.

Los factores pronósticos más importantes son el grado histológico y el estadio del tumor que incluye la invasión miometrial y metástasis a ganglios linfáticos.

El estadiaje con imagen antes del tratamiento mejora la asistencia al paciente, ya que determina el tipo y extensión de tratamiento quirúrgico

y/o radioterápico necesarios. Las técnicas de imagen son útiles en el estadije prequirúrgico ya que pueden valorar la afectación miometrial, extensión cervical y presencia de adenopatías. Son también útiles en aquellas pacientes que no son buenas candidatas para cirugía debido a su edad avanzada, obesidad, comorbilidad, o en las que la radioterapia puede ser el tratamiento primario o tratamiento adyuvante preoperatorio. También puede ser beneficiosa en pacientes jóvenes con carcinoma endometrial que desean mantener la fertilidad, en las que la terapia hormonal puede ser considerada como tratamiento primario más que la cirugía.

En las técnicas de imagen, la invasión local se basa en los cambios de grosor y ecogenicidad, densidad o intensidad de señal de los tejidos. La diferenciación entre ganglio metastásico y ganglio normal se basa principalmente en el tamaño del eje corto, con un valor de corte de 1 cm. Con este valor, se dan falsos positivos hasta el 50% y tampoco es excepcional el que ganglios de tamaño normal resulten infiltrados por tumor en el estudio histológico.

#### 3.2.1. ECOGRAFÍA TRANSABDOMINAL Y TRANSVAGINAL

Si bien la ecografía es la técnica de inicio en la evaluación de mujeres con metrorragia, es considerada como técnica poco apropiada para determinar la invasión miometrial (4), aunque recientes estudios encuentran sensibilidad similar a la de la RM para determinar la invasión miometrial y cervical gracias al avance de la tecnología de las sondas transvaginales (5). Hay datos insuficientes sobre el valor de la ecografía transvaginal para predecir la afectación cervical, de parametrios o presencia de adenopatías. Se ha comunicado el riesgo potencial de diseminación de células malignas a cavidad peritoneal con el uso de la sonohisterosalpingografía en el 6-7% de las mujeres. Su uso es controvertido, ya que la citología peritoneal positiva no altera el estadije.

#### 3.2.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La sensibilidad de la TC para determinar la invasión miometrial es baja, del 60%, inferior a la de la ecografía y RM. Recientemente se han publicado estudios que muestran mayor sensibilidad de la TC multidetectora para predecir tanto la invasión miometrial como cervical (95 y 81%). Sin

embargo, su uso debe ser validado por otros estudios. La sensibilidad para detectar adenopatías pélvicas y paraaórticas es del 52%, con especificidad del 92%.

Debido a que es poco probable la presencia de metástasis torácicas al tiempo del diagnóstico en mujeres de bajo riesgo, el uso rutinario de TC de tórax no está indicado en este grupo.

### **3.2.3. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)**

La RM es una técnica no invasiva especialmente útil para establecer la profundidad de la invasión miometrial, la extensión tumoral y la presencia de adenopatías.

La RM ha demostrado ser una técnica más precisa que la ecografía o la TC en establecer la profundidad de infiltración miometrial, la extensión a cérvix y la identificación de ganglios pélvicos y lumboaórticos aumentados de tamaño. Todo esto supone una herramienta útil para la planificación de la cirugía, especialmente en los casos menos invasivos. El Colegio Americano de Radiología (American College of Radiology-ACR) considera la RM como la técnica de imagen más apropiada en el estadiaje del carcinoma endometrial.

#### **3.2.3.1. Técnica**

Para limitar el movimiento de las asas intestinales se recomiendan 3-6 h de ayuno antes de la exploración. Si no está contraindicado, puede administrarse buscapina para disminuir el artefacto de movimiento producido por el peristaltismo intestinal. La vejiga no debe estar muy llena para evitar compresión uterina, limitar los artefactos respiratorios en imágenes potenciadas en T2 y visualizar mejor el plano graso de separación con las estructuras anatómicas vecinas (6). La exploración se realiza en decúbito supino

Se debe utilizar, si se dispone de ella, una antena de superficie para pelvis con configuración de cuatro canales, ya que aumenta la relación señal/ruido

### 3.2.3.2. Protocolo

Aunque las secuencias para el estudio del cuerpo uterino varían según el equipo e institución, existen varias recomendaciones comunes, basadas en el uso de al menos dos secuencias T2 y una secuencia T1 con contraste. Las secuencias oblicuas deben orientarse con el eje largo y corto del endometrio. Las secuencias T2 deben obtenerse con campos reducidos (20-25 cm) y alta matriz, preferiblemente 512 x 512. El protocolo debe incluir estudios de retroperitoneo, que permite además la detección de hidronefrosis

- T1 axial pelvis.
- T2 pelvis sagital, axial oblicuo (perpendicular a la cavidad uterina) y coronal oblicuo (paralelo a la cavidad uterina; opcional axial oblicuo (perpendicular al eje largo del canal endocervical)).
- T2 axial con supresión grasa desde hiliros renales a pelvis/T1 coronal para valorar el retroperitoneo.
- Dinámico postgadolinio (fases arterial, venosa y de equilibrio) en plano sagital o coronal (perpendicular al eje largo sagital uterino).

### 3.2.3.3. Estadíaje con RM

La RM no es un método de cribado, sino de estadíaje para planificar el tratamiento, una vez diagnosticado histológicamente el carcinoma.

La RM ha demostrado ser una técnica precisa para establecer la profundidad de infiltración miometrial por el tumor, su posible extensión a cérvix y la identificación de ganglios pélvicos y lumboaórticos aumentados de tamaño.

La RM puede estimar el porcentaje de afectación miometrial y cervical, y por ello ayuda a determinar la necesidad de disección de ganglios linfáticos pélvicos. En estadio avanzados puede cambiar el manejo de la paciente de potencialmente curativo a paliativo.

Determinar la presencia de invasión miometrial y su profundidad es un factor crítico, ya que las pacientes con invasión  $\geq 50\%$  del espesor miometrial tienen un riesgo 6-7 veces mayor de presentar metástasis ganglionares pélvicas y/o lumboaórticas que las pacientes que no presentan invasión miometrial o ésta es  $< 50\%$ . La determinación prequirúrgica de la invasión tumor ayuda a planificar la extensión de la linfadenectomía.

En el *estadio I*, el tumor está limitado al útero. La nueva clasificación de la FIGO no separa la afectación limitada al endometrio, y la unifica con la invasión menor del 50% del miometrio. La sensibilidad de la RM para establecer la profundidad de la invasión miometrial es de 69-94%, especificidad del 64-100%, 97% VPP y 91% de VPN (7). En ocasiones, la presencia de adenomiosis puede confundir en la estimación de la invasión miometrial, ya que la zona de unión endometrio-miometrio está alterada. Otras situaciones que pueden alterar la estimación de infiltración miometrial son la presencia de grandes pólipos que distiende la cavidad uterina y adelgaza el miometrio, sin afectación real, la presencia de miomas, anomalías congénitas o la extensión tumoral a los cuernos uterinos. El uso de secuencias 3D con contraste puede ser de ayuda en estas situaciones (8).

El espesor endometrial normal en fase folicular es de 3-6 mm, en fase secretora entre 5 y 13 mm y en mujeres postmenopáusicas no suele exceder los 5 mm. En mujeres con carcinoma de endometrio, el espesor medio es de  $18,2 \pm 6,2$  mm.

El carcinoma endometrial se detecta en imágenes potenciadas en T2, donde aparece hiperintenso en la mayoría de los casos.

La presencia y profundidad de infiltración miometrial puede establecerse en secuencias potenciadas en T2 como una interrupción de la zona de unión que es hipointensa, a diferencia del carcinoma que es hiperintenso. No obstante, en mujeres postmenopáusicas la zona de unión puede no delimitarse con claridad y el miometrio estar adelgazado por involución uterina, lo que hace más difícil establecer la presencia y profundidad de la infiltración tumoral. En estos casos el estudio dinámico es de gran utilidad, ya que mejora el contraste entre el carcinoma y el miometrio (9). Generalmente, la lesión se identifica mejor en la fase de equi-



librio del estudio dinámico postgadolinio, a los 120-150 segundos postinyección, donde el carcinoma aparece hipointenso respecto al miometrio. El uso de contraste también ayuda a diferenciar el tumor de las secreciones endometriales.

Las secuencias potenciadas en T1 ayudan a diferenciar las zonas de hemorragia que son frecuentes debido a que la mayoría de las mujeres tienen biopsias previas al estudio con RM. La presencia de hemorragia puede ser difícil de diferenciar de otras zonas de baja señal en las secuencias potenciadas en T2 (10).

En el *estadio II*, el tumor se extiende al cérvix. La nueva clasificación de la FIGO sólo incluye la afectación del estroma cervical. La sensibilidad de la RM para detectar la infiltración del cérvix uterino oscila entre el 75-80%, con una especificidad que oscila entre el 94 y el 90% y precisión que alcanza el 92%. (11).

La infiltración cervical por el carcinoma de endometrio se valora mejor en secuencias potenciadas en T2. El estroma cervical presenta una señal hipointensa en secuencias potenciadas en T2 debido a que está constituido por tejido fibroso, a diferencia del carcinoma endometrial, que aparece hiperintenso, de este modo se consigue una resolución de contraste elevada entre ambos tejidos. En la detección de invasión cervical son especialmente útiles las secuencias con contraste.

En el *estadio III* se incluyen los tumores que sobrepasan el útero pero no la pelvis verdadera. La afectación del parametrio se manifiesta como disrupción del borde externo del miometrio, con alteración de la señal de la grasa que rodea al miometrio. En el estadio IIIB hay pérdida focal de la hipointensidad normal de las paredes vaginales. En el estadio III C se demuestran adenopatías.

Mediante RM se pueden detectar ganglios sin necesidad de contraste intravenoso, ya que presentan intensidad de señal intermedia en todas las secuencias. Opcionalmente, se pueden realizar secuencias potenciadas en difusión, T2 con supresión espectral de grasa o STIR para detectar adenopatías.

Al igual que otros métodos no invasivos, la RM es una técnica limitada para distinguir ganglios metastásicos de los que no lo son. La presencia de necrosis central, identificada como hiperintensidad de señal en T2, tienen un valor predictivo positivo del 100% en el diagnóstico de metástasis ganglionar, aunque suele ocurrir cuando el diámetro máximo del ganglio es  $\geq 2$  cm.

Cuando no hay necrosis, el criterio para diferenciar ganglios metastásicos de ganglios normales es que el eje corto del ganglio sea  $\geq 1$  cm. Se ha descrito hasta un 50% de falsos positivos en ganglios radiológicamente sospechosos y tampoco es excepcional el que ganglios de tamaño normal resulten infiltrados por tumor en el estudio histológico, lo que pone de manifiesto las limitaciones de la RM en establecer la afectación ganglionar metastásica. El radiólogo sólo puede dar algunos criterios de probabilidad de afectación e indicar si existen ganglios aumentados de tamaño y cuál es su localización, para planificar el tratamiento.

En el *estadio IV*, el tumor se extiende mas allá de la pelvis verdadera o invade recto y/o vejiga. El *estadio IVB* se caracteriza por la aparición de metástasis.

#### **3.2.3.4. Hallazgos en RM**

Los hallazgos radiológicos deben establecerse en relación con los criterios de la FIGO, según vemos en la tabla de la página siguiente.

#### **3.2.4. TC-PET**

La TC-PET se muestra como técnica mas adecuada para la detección de adenopatías en tumores de alto grado, presumiblemente captantes (12).

### **3.3. SEGUIMIENTO**

La recurrencia del tumor endometrial es rara, y a menudo asociada con enfermedad diseminada, que no es susceptible de tratamiento quirúrgico o de radioterapia. El carcinoma endometrial tiende a recurrir en

### 3. Diagnóstico radiológico y estudio de extensión

Estadios FIGO		Hallazgos en RM	
0. Carcinoma <i>in situ</i>		No visible en RM	
I. Carcinoma limitado al cuerpo uterino		Tumor limitado al cuerpo. Engrosamiento endometrial con alteración de señal focal o difusa	
	IA	Tumor limitado al endometrio o que invade <50% del espesor miometrial	La alteración de señal tumoral se extiende a menos del 50% del espesor del miometrio, con interrupción segmentaria o difusa de la línea de unión e irregularidad en la interfase endometrio-miometrio
	IB	≥50% invasión miometrial	La alteración de señal tumoral se extiende al miometrio >50%, con interrupción de la línea de unión y buena delimitación externa miometrial
II. Afecta al estroma cervical, pero no se ha extendido fuera del útero		El tumor afecta al cuerpo y al estroma cervical, con alteración de la baja señal del estroma cervical	
III. Se extiende fuera del útero pero está limitado a la pelvis verdadera		El tumor se extiende fuera del útero	
	IIIA	Carcinoma invade la serosa o anejos (extensión directa o metástasis)	Disrupción de la continuidad del borde externo del miometrio
	IIIB	Afecta a vagina (extensión directa o metástasis) o afectación del parametrio	Disrupción de la pared vaginal hipointensa
	IIIC	Metástasis a ganglios pélvicos o paraaórticos	Presencia de adenopatías
	IIIC1	Metástasis a ganglios pélvicos	Presencia de adenopatías en pelvis
	IIIC2	Metástasis a ganglios paraaórticos con/sin afectación de ganglios pélvicos	Presencia de adenopatías paraaórticas

Continúa

Continuación

Estadios FIGO		Hallazgos en RM	
IV. Infiltra la mucosa vesical o intestinal o ha hecho metástasis a órganos a distancia		El tumor se extiende a la pelvis o invade la mucosa vesical o rectal	
	IVA	Invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal	Pérdida de planos de separación, con pérdida de la señal hipointensa normal de la pared vesical o rectal
	IVB	Metástasis a distancia, incluidos metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales	El tumor se extiende fuera de la pelvis, a órganos a distancia

la pelvis, especialmente vagina, en los ganglios pélvicos, seguido por los paraaórticos. Otros sitios comunes de recurrencia son el abdomen, especialmente el peritoneo, y pulmón. Por ello, en el seguimiento se debe incluir el examen del abdomen y pelvis. Según los criterios de la ACR, la TC-PET es la técnica más adecuada en pacientes con sospecha de recurrencia. Si no se realiza TC-PET, las técnicas más indicadas son RM de pelvis, TC de pelvis, RM de abdomen y TC de abdomen. El examen del tórax puede estar indicado en pacientes seleccionadas de alto riesgo, en estadio avanzado para detectar metástasis pulmonares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrazzi E, Torri V, Trio D et al. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding-an Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gy-necol* 1996;7:315-321.
2. Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the Endometrium: Disease and Normal Variants. *RadioGraphics* 2001;21:1409-1424.
3. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103-104.

### 3. Diagnóstico radiológico y estudio de extensión

4. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria®. Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer of the Uterus. Revised 2010. Disponible en <http://www.acr.org/ac>
5. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, de Ipaco P, Salizzoni E et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrason Obstet Gynecol* 2008;31:560-6.
6. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunhn TM, Bergman et al. Staging of endometrial cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol* 2009;19:1565-1574.
7. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Zannoni GF, Giordano D, Scambia G, Marano P. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR Imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372-378.
8. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:188-196.
9. Seki H, Takano T, Sakai K. Value of dynamic MR imaging in assessing endometrial carcinoma involvement of the cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:171.
10. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer R. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomog* 2009;33:601-608.
11. Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:431-434.
12. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of 18F- FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. [see comment]. *AJR* 2008;190:1652-1658.

## 4. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Margarita Gimeno Aránguez

### 4.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Tumor epitelial maligno, con diferenciación glandular; que aparece en el endometrio y puede invadir el mismo. Es el tumor más frecuente del tracto genital femenino, y el 80-85% se manifiesta con metrorragia. Es más frecuente en mujeres por encima de 40 años. Según sus características etiopatogénicas, moleculares y pronósticas, se clasifican en dos tipos diferenciados: carcinoma endometriode (tipo I)/carcinoma no endometriode (tipo II).

**Tipo I:** ocurre en mujeres pre y perimenopáusicas y guarda relación con exposición prolongada a estrógenos, diabetes y obesidad. Relacionado con hiperplasia de endometrio que le precede (precursor). Grado histológico: bajo/medio/alto. Evolución estable. Diseminación linfática. Carcinoma ovárico sincrónico frecuente. Alteraciones genéticas: inest. microsatélites; PTEN,  $\beta$ -catenina, K-ras, PIK3CA.

**Tipo II:** posmenopáusicas, mayores, asociado a endometrio anovulatorio atrófico. No hiperestrogenismo. Alto grado nuclear e histológico. Ante un grado nuclear alto en un carcinoma de endometrio, sospechar que es "no endometriode". Tipo histológico: seroso o de células claras, indiferenciado. Evolución progresiva. Diseminación peritoneal. Mal pronóstico. Alteraciones genéticas: mutaciones de p53, pérdida de heterocigosidad LOH, p16, STK15, E-cadherina, HER2

## 4.2. PAPEL DEL PATÓLOGO EN LA VALORACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

- Legrado: determinación del grado y tipo histológico.
- Evaluación de la pieza quirúrgica y extensión en pieza de histerectomía.
- Factores pronósticos: tipo histológico, grado, invasión linfovascular, estadio pTNM y FIGO(2009). Marcadores de proliferación celular.
- Marcadores moleculares.
- Citología del líquido ascítico: está en debate su importancia.
- Determinación dualística del cáncer de endometrio: tipo I endometrioide/tipo II no endometrioide.
- Cáncer familiar:

El papel de patólogo en el manejo del cáncer de endometrio se puede resumir en cinco grandes fases: 1) Interpretación de la biopsia endometrial (legrado, aspiración, histeroscopia), tras una metrorragia; 2) estudio intraoperatorio del útero a efectos de estadificación y planificación de la cirugía; 3) evaluación postoperatoria de la pieza de histerectomía a fin de determinar tratamientos postquirúrgicos y criterios pronósticos, 4) manejo e interpretación de las alteraciones genéticas; y 5) banco de tumores.

**4.3. PROTOCOLO PARA EL EXAMEN DE BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO** (basado en protocolo editado y publicado por el Colegio Americano de Patólogos y en TNM AJCC/UICC 7.<sup>a</sup> edición y FIGO 2009).

- Especificar el tipo de pieza quirúrgica: útero, cérvix, anejos, manguito vaginal, epiplón, parametrios, paracolpos (si hubiese).

Especificar:

#### 4. Diagnóstico anatomopatológico

El tipo de resección quirúrgica: histerectomía simple, subtotal, con/sin anejos.

Útero íntegro o/no.

Peso y medidas de pieza quirúrgica.

Tamaño de la lesión en tres dimensiones.

Localización lesión: cavidad endometrial, fondo, paredes, cuernos uterinos, segmento uterino inferior; cérvix.

Tipo de crecimiento: intracavitario, exofítico, endofítico, polipoide, infiltrante.

Estado de la serosa: íntegra o no.

Extensión a: cérvix, anejos, parametrios.

Especificar el tipo histológico:

- Adenocarcinoma endometriode usual.
- Adenocarcinoma endometriode, variantes: mucinoso, villoglandular; células ciliadas, diferenciación escamosa.
- Adenocarcinoma seroso.
- Adenocarcinoma de células claras.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma transicional.
- Carcinoma indiferenciado.
- Carcinoma neuroendocrino.
- Tumores müllerianos mixtos.
- Tipos mixtos: porcentaje de cada componente.



Determinar el grado histológico: sólo aplicable a adenocarcinoma endometriode y mucinoso: los grados histológicos se dan en función de la arquitectura (FIGO):

- Grado 1: componente sólido inferior 5%.
- Grado 2: componente sólido entre 5 hasta 50%.
- Grado 3: componente sólido superior al 50%.

La metaplasia escamosa no influye en el grado histológico.

- Determinar el grado nuclear: determinado por la atipia citológica. En caso de ser alto, eleva un punto el grado histológico.

En otros carcinomas no endometrioides, se puede aplicar el grado histológico: Bien diferenciado, moderadamente y pobremente diferenciado.

Invasión del miometrio: profundidad de invasión y grosor del miometrio en milímetros.

- Medida de tumor: grosor máximo del tumor y la pared.

Si no se puede medir, se realiza una aproximación semicuantitativa: > o <50% del grosor del miometrio.

- Determinar la infiltración del endocérnix: especificar si existe afectación del estroma.
- Afectación de otros órganos: ovarios, trompas u otros que estén incluidos en la resección quirúrgica: vejiga, intestino, etc.
- Invasión linfovascular en útero, parametrios y vasos anexiales.
- Márgenes quirúrgicos de la pieza: libres o afectados, reseñando estado de parametrios, borde radial del cérvix y manguito vaginal (si se encuentra).
- Si hay pieza de epiplón: estado de afectación.
- Biopsias peritoneales: estado de afectación.

- Linfadenectomía:

Tipo: pélvicos, paraaórticos.

Número de ganglios aislados y número de ganglios afectados.

- Otros hallazgos patológicos: hiperplasia, leiomiomas, adenomiosis, lesiones cervicales.
- Citología de lavado peritoneal: en debate su utilidad. Debe realizarse previa a la intervención quirúrgica.

**Estudio inmunohistoquímico:** los adenocarcinomas endometrioides muestran expresión de citoqueratinas +/vimentina+/receptores hormonales +/CK 7+.

Expresión de p53 no elevada, excepto en los casos de alto grado (G3)/WT1-/p16-/CK 20. Los adenocarcinomas no endometrioides muestran ausencia de expresión de receptores hormonales (RE-/RP-), y alta expresión de proteína p53 (mutaciones de p53).

#### 4.4. ESTADIO PTNM: FIGO (ANTIGUA)

pTx		Tumor primario no se puede evaluar.
pT0		No hay evidencia de tumor primario.
pTis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (EIN).
pT1	I	Tumor confinado a cuerpo uterino.
pT1a	IA	Tumor limitado al endometrio.
pT1b	IB	Tumor que invade menos de la mitad interior del miometrio.
pT1c	IC	Tumor que invade la mitad externa del miometrio.
pT2	II	Tumor que invade el cérvix uterino.
pT3	III	Tumor con extensión local y/o regional.

- pT3a IIIA Tumor que infiltra serosa y anexos.
- pT3b IIIB Afectación vaginal o parametrio.
- pT4 IVA Invade vejiga o intestino.
- Nx Ganglios: no pueden ser valorados.
- N0 Ausencia de metástasis linfoganglionares.
- N1 IIIC1 Mtx. ganglios linfáticos pélvicos.
- Mx Metástasis: no se puede valorar.
- M0 Ausencia de metástasis a distancia.
- M1 IVB Mtx. a distancia, incluyendo ganglios linfáticos inguinales e intraabdominales.

### **PTNM: FIGO (2009)**

- pTx Tumor primario no se puede evaluar.
- pT0 No hay evidencia de tumor primario.
- pTis Carcinoma *in situ* (EIN).
- pT1 I Tumor confinado a cuerpo uterino.
- pT1a IA Endometrio o invade menos de la mitad interna del miometrio.
- pT1b IB Invade la mitad externa del miometrio.
- pT2 II Invade tejido conectivo del cérvix.
- pT3a IIIA Tumor que infiltra serosa y anexos.
- pT3b IIIB Afectación vaginal o parametrio.
- pT4 IVA Invade vejiga o intestino.
- Nx Ganglios: no pueden ser valorados.

- N0 Ausencia de metástasis linfoganglionares.
- N1 IIC1 Mtx. ganglios linfáticos pélvicos.
- N2 IIC2 Mtx. ganglios linfáticos paraaórticos.
- Mx Metástasis: no se puede valorar.
- M0 Ausencia de metástasis a distancia.
- M1 IVB Mtx. a distancia, incluyendo ganglios linfáticos inguinales e intraabdominales.

## 4.5. CÁNCER FAMILIAR

**Síndrome de Lynch:** es la causa más frecuente de carcinoma endometrial familiar. Herencia autosómica dominante. Se debe a la transmisión por línea germinal de mutaciones en genes reparadores del ADN (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), ocasionando un fenotipo de inestabilidad de microsatélites (MSI) y predisponiendo a los pacientes al desarrollo de varios cánceres. El carcinoma endometrial es una parte integrante del síndrome de carcinoma colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC), en los que ocurre con más frecuencia el carcinoma de colon y en mujeres jóvenes carcinoma endometrial de morfología peculiar (endometrioides con denso infiltrado linfoide, indiferenciados, también seroso y de células claras, y tumores müllerianos mixtos).

En casos de mujeres jóvenes con adenocarcinoma de endometrio o con carcinoma sincrónico de colon, o con antecedentes familiares de carcinoma intestinal, se deben estudiar las proteínas relacionadas con genes reparadores de ADN con inestabilidad de microsatélites (MSI) (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2). Pérdida de expresión de hMLH1 y hMSH2 en la mayoría de los tumores con inestabilidad de microsatélites.

**Síndrome de Cowden:** enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones de PTEN, y asocia riesgo de carcinoma de endometrio, mama y tiroides. En mujeres con síndrome de Cowden, se recomienda seguimiento clínico y biopsia de endometrio a partir de 35 años.

## 4.6. PRECURSORES

**Hiperplasia endometrial:** precede al adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode. Se trata de proliferación glandular y del estroma que excede el endometrio normal.

- Papel del patólogo:

Identificar y clasificar tipo de hiperplasia: simple o compleja, con o sin atipia. La hiperplasia con atipia tiene un significado clínico particular. Presenta alteraciones genéticas similares a las descritas en cáncer de endometrio: inestabilidad de microsátélites e inestabilidad de PTEN.

Plantear diagnóstico diferencial con adenocarcinoma endometriode, basado fundamentalmente en evidencia de invasión y con otras lesiones no hiperplásicas: pólipo, endometrio proliferativo, endometritis, etc.

**Neoplasia intraendometrial (EIN):** neoplasia clonal premaligna, cuyos criterios están descritos en el libro de la WHO 2003: área de glándulas superior a estroma en 50%, mayor de 1 mm, con morfología diferente al endometrio próximo, atipia nuclear, complejidad arquitectural y crecimiento expansivo.

**Carcinoma intraepitelial endometrial (EIC):** se denomina carcinoma *in situ* o carcinoma de la superficie uterina. Se asocia a carcinoma seroso. Se caracteriza por marcada atipia celular en el epitelio de la superficie del endometrio o en glándulas en un endometrio atrófico y en la superficie de pólipos.

## 4.7. INDICACIÓN DE LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Valoración intraoperatoria de infiltración de pared uterina: se encuentra a debate su utilización y es difícil su valoración. Es imprescindible tener información clínica previa a la realización de estos estudios intraoperatorios y comentar sus dificultades diagnósticas.

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.

En nuestro hospital procedemos a valorar macroscópicamente el útero. Se abre longitudinalmente la cavidad uterina y se da información del tamaño, situación, e impresión macroscópica ( $>$  o  $<$  al 50% del grosor del miometrio). Excepcionalmente, si el patólogo lo indica, se realiza estudio microscópico en congelación de la zona más sospechosa.

Es difícil la valoración de un corte en congelación de la unión endometriometrial y las reacciones del estroma. Si el tumor es menor de 1 cm, no está indicada.

Algunos autores lo rechazan por la posibilidad de infravalorar el grado de infiltración o sobrevalorar en caso de adenomiosis concomitante.

Valoración de ganglios linfáticos: se realiza estudio intraoperatorio de ganglios linfáticos pélvicos, cuando el ginecólogo sospecha metástasis linfoganglionar; que conlleva linfadenectomía paraaórtica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kurman RJ, Elleson HL, Ronnet BM, eds. Blaustein's Pathology of female genital tract Sixth ed. New York, Dodrecht, Heidelberg, London Springer 2011.
2. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press 2003.
3. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind CH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
4. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96:516-520.
5. Logani S, Herdman AV, Little JV, Moller KA. Vascular "pseudo invasion" in laparoscopic hysterectomy specimens: a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 2008;32:560-565.
6. Mutter GL. International Society of Gynecological Pathologists Symposium on Endometrial Hyperplasia. I. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(4):301-309.

7. Zaino RJ. International Society of Gynecological Pathologists Symposium on Endometrial Hyperplasia. III. Endometrial hyperplasia-is it time for a quantum leap to a new classification? *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(4):314-321.
8. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:115-123.

## 5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Jesús Molero Vílchez, Esther Martínez Lamela y Juan José Hernández Aguado

El tratamiento primario del cáncer de endometrio (CE) es básicamente quirúrgico. La mayoría de las pacientes pueden ser intervenidas, dado que es frecuente que el tipo histológico sea el endometriode (menos agresivo), el grado histológico sea de bajo grado y son diagnosticados en estadios iniciales.

El objetivo terapéutico es realizar el tratamiento quirúrgico apropiado para obtener los mejores resultados oncológicos, tanto de supervivencia global (SG) como de supervivencia libre de enfermedad (SLE), con la menor morbilidad para la paciente. Es imprescindible conocer los factores de riesgo de recidiva y seleccionar aquellas pacientes tributarias de tratamiento adyuvante. La evaluación preoperatoria histológica y por imagen es muy importante y debería incluir la determinación del grado tumoral y el tipo histológico, la profundidad de invasión miometrial (por resonancia magnética, RM), el estado ganglionar (por tomografía axial computerizada, TAC abdominopélvico) y la posibilidad de afectación cervical (por RM). La valoración clínica del riesgo quirúrgico también es decisiva, dado que muchas de estas pacientes van a tener una comorbilidad asociada elevada (obesidad, hipertensión, etc.).

La estadificación del CE es quirúrgica. La SG y la 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 cirugía de estadificación.



## **5.1. VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL RIESGO DE RECIDIVA**

### **5.1.1. TIPOS HISTOLÓGICOS**

Se han descrito dos subtipos histológicos y patogénicos del CE con peculiaridades biológicas, curso clínico y pronóstico distintos (evidencia 1C) (1,2).

El llamado CE tipo I es el más frecuente (80-90% de los casos) y representa a los carcinomas estrógeno-dependientes, originados como evolución de una hiperplasia endometrial, con histología de bajo grado, generalmente endometriode, de curso lento y el pronóstico es favorable. Se presenta en mujeres con obesidad, hiperlipidemia y síndromes con hiperestrogenismo. Cuando el carcinoma deriva de una hiperplasia, el endometrio circundante que rellena la cavidad muestra áreas polipoideas y necróticas. Los cambios genéticos que se encuentran más frecuentemente son inactivación del gen supresor de tumor PTEN (35-50%), activación de oncogenes con mutaciones en K-ras (15-30%) y mutaciones en  $\beta$ -catenina (31-47%) e inestabilidad microsátélites (20-40%). El tratamiento quirúrgico es de elección y responden a hormonoterapia.

Por otro lado, se describe el CE tipo II (10-20% de los casos), independiente de los estrógenos, de mayor grado, mayor diversidad histológica y peor pronóstico. La histología más frecuente es el CE seroso y el de células claras. El endometrio de la cavidad circundante es atrófico. Son tumores con tendencia a la invasión profunda del miometrio y alta frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Los cambios genéticos con los que se relacionan son la inactivación de genes supresores de tumor, con mutación y, por tanto, sobreexpresión de p53 (90%), y activación de oncogenes, como la sobreexpresión del HER2/neu, asociada a mal pronóstico (9-30%). Su estadificación quirúrgica es radical, como un cáncer de ovario, y no responden a hormonoterapia.

### **5.1.2. FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA**

La valoración preoperatoria del riesgo de recidiva de los CE en etapas iniciales se divide, según la mayoría de los autores, en tres categorías (evidencia 1B):

- Bajo riesgo de recidiva: estadios IA G1-2 (tipo I).
- Riesgo intermedio: estadios IA G3 (tipo I), IB G1-2 (tipo I); II G1-2 (tipo I).
- Alto riesgo de recidiva: estadios IB G3 (tipo I); II G3 (tipo I); cualquier tipo II.

Esta categorización es más aplicable al grupo histológico de carcinomas endometrioides tipo I, dado que los CE tipo II se consideran de alto grado por definición y suelen diagnosticarse en estadios más avanzados.

La tasa de propagación ganglionar linfática es mayor si están presentes algunos de los siguientes factores de mal pronóstico, incluso en aparentes estadios iniciales de la enfermedad (evidencia 1B). Por tanto, ante la presencia de cualquiera de ellos en la valoración prequirúrgica implicaría la exéresis de los ganglios linfáticos. Si su conocimiento es tras una estadificación incompleta, se debería considerar una nueva intervención quirúrgica o radioterapia.

- Edad mayor de 60 años.
- Infiltración miometrial >50%.
- Alto grado histológico (tipo I G3 y tipo II).
- Infiltración del espacio linfovascular (ILV).
- Tamaño tumoral (tienen mal pronóstico si son >2 cm de diámetro o rellenan la cavidad endometrial).
- Afectación del tercio inferior del útero.
- Afectación ganglionar.
- Afectación del estroma cervical.
- Extensión extrauterina.

### 5.1.3. EVALUACIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

Según los protocolos de procedimiento del Gynecologic Oncology Group (GOG) (3) 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 interaortocava hasta el nivel de las venas renales) y los ganglios pélvicos (regiones de arterias ilíacas común, ilíacas 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 (4-8):

- Riesgo de afectación ganglionar pélvica en estadios presuntamente iniciales: si la invasión miometrial es <50%, con grados G1 y G2 la afectación ganglionar es de 1,4-6% y con grado G3 es del 16,7%. Mientras que si la invasión es >50%, con grados G1 y G2 la afectación ganglionar es de 10,7-21% y con grado G3 es del 37,2%.
- El riesgo de afectación ganglionar paraaórtica (independiente de la afectación o no de los ganglios pélvicos) sería para casos con invasión miometrial <50%, con grados G1 y G2 del 0,3-1,7% y con grado G3 del 4,3-5,3%. Si la invasión es >50%, con grados G1 y G2 la afectación ganglionar es de 2,2-5,8% y con grado G3 es del 12,6%.
- Finalmente, el riesgo de afectación ganglionar paraaórtica, cuando los ganglios pélvicos son negativos: en casos con invasión miometrial <50%, con grados G1 y G2 es del 0,3% y en G3 del 2,3%; mientras que con invasión >50% con grados G1 y G2 es del 0,3-0,8% y con grado G3 del 2,8%. En algunas series que valoran como factor de riesgo la ILV, los resultados que obtienen con ganglios pélvicos negativos son de un 0,8% de afectación paraaórtica si no hay ILV, y del 31% cuando se constata ILV en la pieza.

Según la revisión de la bibliografía, los factores de riesgo de afectación ganglionar paraaórtica en estadios iniciales de CE endometrioides (tipo I) serían:

- Afectación ganglios pélvicos (si ganglios pélvicos negativos, el riesgo de afectación paraaórtica sería del 1,6%, y si son positivos del 50-60%).
- Invasión miometrial >50%.
- Alto grado histológico (G3).
- Enfermedad macroscópica extrauterina.
- Invasión linfovascular (ILV).

Dado que los ganglios paraaórticos pueden ser positivos en la ausencia de ganglios pélvicos positivos, algunos expertos sugieren que la linfadenectomía (LND) paraaórtica está asociada con un beneficio de supervivencia en mujeres con riesgo intermedio y de alto riesgo de recidiva y el beneficio potencial se incrementa con estadios más avanzados del tumor (9). Varias series publicadas nos informan que más del 70% de los pacientes con metástasis ganglionar paraaórtica, tienen enfermedad por encima de la arteria mesentérica inferior; por ello la LND paraaórtica debe extenderse superiormente a nivel de las venas renales.

Hay controversia sobre si se realiza un muestreo o una resección completa. El sistema de estadificación quirúrgico y patológico de FIGO incluye la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, no se especifica el tipo ni la extensión de la LND. Los expertos recomiendan la disección completa de los mismos en lugar de muestreo ganglionar selectivo, sobre todo en casos de CE de alto riesgo de recidiva (evidencia 2 C) (10, 11).

### 5.1.4. CONSIDERACIONES DE LA LINFADENECTOMÍA

Todas las sociedades internacionales (FIGO, SEGO, NCCN y ACOG) mantienen su recomendación de LND rutinaria, por el poco valor de la evaluación clínica de los ganglios y el importante valor pronóstico de la afectación ganglionar.

Durante la intervención quirúrgica se debe evaluar el estado de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos en todos los pacientes y debe

ser realizada por cirujanos experimentados, como los ginecólogos oncológicos. Menos del 30% de las metástasis ganglionares pélvicas son palpables, este método no es adecuado para su evaluación. La mayoría de las ocasiones, la infiltración metastásica ganglionar ocurre en ganglios menores o iguales a 1 cm de diámetro. El análisis de los ganglios retroperitoneales con técnicas de imagen, sobre todo TAC y RM, tiene una sensibilidad no mayor del 60-80%. Por tanto, la LND es el mejor método para conocer la situación ganglionar de las pacientes e identifica aquellas que pueden requerir radioterapia extensa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la LND alarga el tiempo quirúrgico y aumenta las complicaciones intraoperatorias. Además, si el caso requiere de radioterapia 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 LND siempre que ello conlleve a un menor uso de radioterapia 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).

Una de las principales controversias sobre la LND en el CE consiste en si debe considerarse únicamente como un factor pronóstico o si además aporta un beneficio terapéutico adicional. A pesar de que los datos del único estudio aleatorizado en pacientes con estadios iniciales no demuestran beneficio terapéutico (ASTEC, la LND no mejora la SG ni la SLE en el CE estadio I (12) (evidencia IA), múltiples estudios retrospectivos, especialmente entre las pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo (estadios IB G3, ó estadios III-IV), apoyan que la LND mejora la SG y la SLE, y el impacto es mayor cuanto más completa y radical sea la resección (13-17).

#### **5.1.5. COMORBILIDAD ASOCIADA**

Existe un determinado grupo de pacientes no aptas para cirugía completa que incluya LND, como consecuencia de su mal estado médico o

que técnicamente resulte imposible (18). En las mujeres con obesidad extrema, ancianas o enfermas, que se presume, estadio I, y no quieren someterse o son inadecuadas para la cirugía, puede ser aceptable la radioterapia primaria, si bien los resultados en cuanto a supervivencia no son comparable a los de la cirugía.

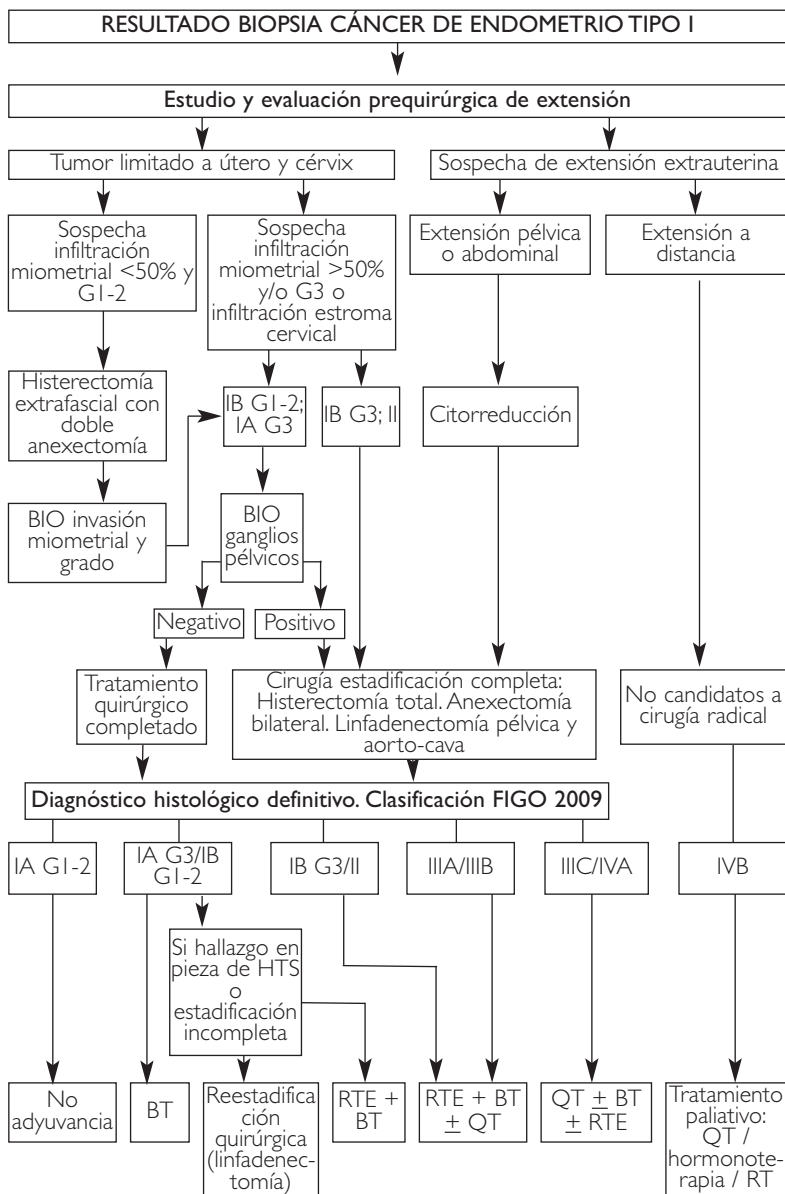
Los pacientes que sean inoperables por criterio médico deben estadiarse en base a criterios clínicos según la clasificación de FIGO 1971. Si el tumor está localmente avanzado pueden ofertarse tratamientos adyuvantes con radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia. Pero para recomendar estas opciones terapéuticas se requiere una estadificación con técnicas de imagen según la clasificación FIGO 2009.

La obesidad es una comorbilidad común en mujeres con CE y éste puede dificultar el tratamiento quirúrgico de la enfermedad (19). La cirugía laparoscópica proporciona una alternativa a la laparotomía en pacientes obesas, con menos complicaciones operativas, menor morbilidad postoperatoria y se obtienen mayor número de ganglios (20). Los estudios también sugieren que la laparoscopia en las ancianas es un procedimiento seguro, factible y tienen resultados similares a los mismos procedimientos en una población de pacientes más jóvenes.

### **5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CE TIPO I**

El procedimiento quirúrgico estándar realizado mediante abordaje por laparotomía, o laparoscopia, o laparoscopia-vaginal, o robótica, para la estadificación y tratamiento primario del cáncer de endometrio incluye (evidencia 1B) (Fig. 1):

- Revisión sistemática de cavidad peritoneal con evaluación intraperitoneal y retroperitoneal. Exploración minuciosa de la cavidad abdominal para descartar metástasis intestinales o epiploicas aisladas. El lavado peritoneal, aunque recomendado por la FIGO, no afecta a la estadificación ni a la decisión de tratamiento adyuvante.
- Histerectomía total abdominal extrafascial. No se recomienda la histerectomía radical o la extirpación de un "manguito" vaginal amplio



para evitar recidivas locales (evidencia IA). Es aconsejable la oclusión de las trompas para evitar una diseminación celular transabdominal. La histerectomía radical puede estar indicada cuando existe evidencia prequirúrgica de afectación del cérvix, si bien es un tema en discusión.

- Salpingo-ooforectomía bilateral.
- Linfadenectomía pélvica. Siguiendo los protocolos de procedimiento del GOG (3), se recomienda que la LND pélvica incluya los territorios de la arteria iliaca común, arterias iliaca externa e interna y la fosa obturatriz.
- Linfadenectomía paraaórtica (o aorto-cava). Se recomienda el abordaje y extirpación del tejido linfoganglionar hasta los vasos renales, sobre todo en tumores con histología de alto riesgo (serosos, de células claras y adenoescamosos), en tumores G3, si invaden >50% del miometrio, si existe afectación anexial y si hay ganglios pélvicos positivos.
- Exéresis de cualquier nódulo intraperitoneal sospechoso.

Tras los resultados del estudio histopatológicos, se efectuará la estadificación definitiva. Es importante realizar una correcta cirugía de estadificación para poder establecer el pronóstico adecuado de la enfermedad para cada paciente, y conocer aquellas que presentarán un mayor riesgo de recurrencia y que deberán seguir un tratamiento adyuvante.

### 5.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CE TIPO 2

El CE seroso y el de células claras son extremadamente malignos y en algunas series se demuestra que las metástasis extrauterinas pueden alcanzar el 70%, incluso en estadios iniciales, y la supervivencia a los 5 años para estadios I y II es del 36-40% y menor al 25% para estadios III-IV. Por ello, se recomienda una estadificación quirúrgica completa que incluirá, además de los pasos indicados para el tratamiento del CE tipo I, omentectomía y biopsias peritoneales en todos los estadios de la enfermedad (evidencia IC):



- Exploración de cavidad.
- Histerectomía total extrafascial.
- Anexectomía bilateral.
- Linfadenectomía pélvica.
- Linfadenectomía paraaórtica o aorto-cava completa.
- Biopsias peritoneales en todos los estadios.
- Extirpación de zonas sospechosas.
- Omentectomía.
- Apendicectomía, en algunas ocasiones.

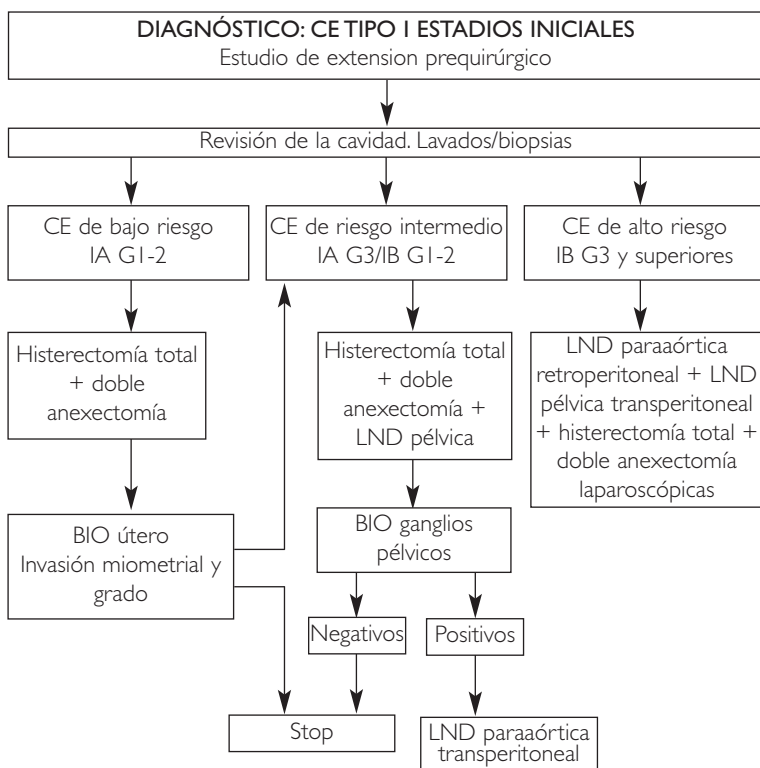
#### **5.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CE LOCALMENTE AVANZADO**

Además de histerectomía total más doble anexectomía, la citorreducción quirúrgica que incluya omentectomía parece que mejora la supervivencia para las mujeres con enfermedad avanzada (evidencia 2C). Ante casos de estadio IVA, con afectación de órganos vecinos (vejiga y/o recto), puede optarse por una exanteración pélvica en casos seleccionados, como son aquellas que sean buenas candidatas médica y quirúrgicamente (procedimiento con alta morbilidad) y siempre que sea factible la resección completa. Las tasas de supervivencia a cinco años tras una exanteración pélvica oscila entre un 20 y 45%. Dicha cirugía ultraradical será anterior, posterior o total, dependiendo de la afectación tumoral. Bristow y cols. publican una serie de 65 casos de pacientes con estadio IVB tratados mediante cirugía citorreductora seguido de poliquimioterapia y radioterapia. Este estudio diferencia los casos con tumor residual tras la cirugía de tamaño mayor o menor a 1 centímetro y encuentra diferencias estadísticamente significativas para supervivencia global, 11 y 34 meses respectivamente (21).

Se considera contraindicación absoluta para la exanteración la extensión de la enfermedad a la pared de la pelvis, mientras que la existencia de enfermedad retroperitoneal es una contraindicación relativa.

## 5.5. ESTADIFICACIÓN CONDICIONADA

En las mujeres con aparente CE de bajo riesgo de recidiva, se puede individualizar la realización de la LND completa o condicionada, pélvica y paraaórtica, basada en las características de la paciente, el estudio de extensión preoperatorio con técnicas de imagen (RM, TAC o PET-TAC) y si se dispone pre o intraperitoriamente del grado tumoral y del tipo histológico (evidencia 1C) (Fig. 2).



## **Biopsia intraoperatoria del útero**

Los resultados del estudio MRC-ASTEC (12) y el ensayo clínico italiano (7) no apoyan la práctica rutinaria de la LND en el estadio I del CE, dado que carece de valor terapéutico en estadios iniciales (evidencia IA). En estadios IA G1-2 puede obviarse la LND por el bajo riesgo de afectación ganglionar y alta supervivencia en este grupo (evidencia IA). Esta decisión puede realizarse en base a los hallazgos preoperatorios de extensión, factores pronósticos y de riesgo, la comorbilidad asociada, las dificultades técnicas y en el estudio intraoperatorio de la pieza, siempre confirmando el grado de diferenciación de la FIGO asignado en la biopsia previa, y evaluando la invasión miometrial (22, 23). La evaluación visual macroscópica tiene baja sensibilidad (73%), pero los estudios que comparan los resultados de la sección congelada con patología final encuentran concordancias mayores del 85%.

La LND pélvica debe realizarse si los hallazgos implican infiltración miometrial >50% o G3.

## **Biopsia intraoperatoria de los ganglios pélvicos**

En CE de riesgo intermedio (IA G3 (tipo I), IB G1-2 (tipo I) si se dispone intraoperatoriamente de la negatividad de los ganglios pélvicos, puede no ser necesaria la extracción de los ganglios paraaórticos (23, 24). Como hemos comentado previamente, el riesgo de afectación ganglionar paraaórtica, cuando los ganglios pélvicos son negativos, en el grupo de CE tipo I con riesgo intermedio oscilaría entre el 0,3 y el 2,3% (4-7). Las pacientes en las que fueran positivos, es decir, un estadio IIIC oculto (IIIC-2), serían las que se beneficiarán de una quimioterapia adyuvante. Este riesgo se asume según las condiciones médicas de la paciente, su edad y la dificultad técnica de realización.

## **Biopsia del ganglio centinela**

La biopsia del ganglio linfático centinela (BGC) para el CE está en fase de validación. Se necesitan más estudios para evaluar si es clínicamente

útil y, en caso afirmativo, el sitio óptimo para la inyección del marcador. El sitio de la inyección del rastreo de CE es controvertido. Los estudios publicados han evaluado a nivel cervical en miometrio atravesando la serosa y en endometrio guiado por histeroscopia.

La inyección peritumoral de un tinte (azul patente) o trazador isotópico (Tecnecio-99 m), permite identificar el/los primeros ganglios donde drena el tumor en la mayoría de los pacientes, y su estado predice con precisión el estado de los ganglios regionales restantes. La tasa de detección se halla entre el 85 y el 97% y el número de centinelas van de 2 a 4 por paciente (25-27). En la mayoría de pacientes con estadios iniciales, este procedimiento puede evitar LND radicales innecesarias, hecho de capital importancia al tratarse de pacientes frecuentemente ancianas, obesas y con patologías asociadas, que pueden beneficiarse de cirugías menos radicales.

### 5.6. OTROS ENFOQUES QUIRÚRGICOS

El método quirúrgico tradicional para el tratamiento del CE es por vía laparotómica, sin embargo, los procedimientos quirúrgicos detallados anteriormente son igualmente abordables por cirugía laparoscópica combinada con cirugía vaginal, por cirugía exclusivamente laparoscópica o por cirugía robótica, con igual radicalidad e intencionalidad curativa.

#### Laparoscopia

La técnica laparoscópica para el tratamiento del CE disminuye la morbilidad perioperatoria y es igual de eficaz en comparación con la técnica laparotómica para las mujeres con enfermedad en etapas iniciales (evidencia IA), especialmente en pacientes con comorbilidad asociada. No está claro si un enfoque laparoscópico es apropiado para las mujeres con enfermedad avanzada.

Debe realizarse por cirujanos con experiencia en ginecología oncológica. Actualmente, ya se consideran tratamientos quirúrgicos estándares del CE y existen estudios prospectivos y aleatorizados que comparan la

combinación de cirugía laparoscópica y cirugía vaginal con la laparotomía en los estadios iniciales. Los resultados son totalmente equiparables en cuanto a cumplimiento de los requisitos oncológicos, con igual tasa de SG y SLE a los 2 y 5 años, igual tasa de recurrencia a 3 años y con la consiguiente disminución de la morbilidad asociada a estas vías de abordaje mínimamente invasivas (28, 29).

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.

Existen una serie de contraindicaciones a la vía laparoscópica (30):

- Contraindicaciones absolutas.
  - Extensión extrauterina extensa.
  - Gran tamaño uterino que no permita extracción protegida.
  - Alta morbilidad o contraindicación anestésica.
- Contraindicaciones relativas.
  - Edad.
  - Síndrome adherencial importante.
  - Obesidad mórbida.

## **Cirugía robótica**

El desarrollo de la tecnología robótica (Sistema da Vinci, Intuitive Inc, Sunnyvale, CÁNCER) ha revolucionado el campo de la laparoscopia en

la última década, permitiendo una gran mejoría en la precisión, la eficiencia y el confort de la técnica quirúrgica (31, 32).

Existen un número limitado de estudios que comparan la aplicación de la cirugía robótica para el tratamiento de la patología maligna ginecológica. No existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen los procedimientos robóticos con la laparoscopia o la laparotomía. En general, la cirugía robótica ha mostrado un tiempo quirúrgico similar o menor a los procedimientos laparoscópicos, y una pérdida hemática y estancia hospitalaria similar. Comparada con la laparotomía, presenta un tiempo quirúrgico similar o superior; una menor pérdida hemática y una estancia hospitalaria también mucho menor. El número de ganglios pélvicos y/o paraaórticos obtenidos, las tasas de recurrencias y la supervivencia global son similares independientemente de la vía quirúrgica de abordaje (33, 34).

### **Histerectomía vaginal**

No se recomienda para el tratamiento del CE ya que no es posible el examen de la cavidad abdominal ni la LND. Este enfoque quirúrgico puede ser apropiado para las mujeres con gran comorbilidad, alto riesgo quirúrgico o contraindicación para la anestesia general. Se asocia con una baja tasa de complicaciones perioperatorias. No es posible comparar las tasas de supervivencia respecto a otros abordajes quirúrgicos; sin embargo, en la literatura existen varios trabajos retrospectivos que incluyen pacientes mayores de 70 años, obesas, en estadios IIII, en los que no se evidencia peor supervivencia en las pacientes tratadas por vía vaginal. Dicha supervivencia es mayor del 90% a 5 años y del 80-90% a 10 años (18).

En las mujeres que se someten a histerectomía vaginal, también debe realizarse doble anexectomía. Las mujeres de riesgo intermedio o de alto riesgo de recidiva, deben realizar radioterapia adyuvante.

Contraindicaciones a la vía vaginal:

- Masa abdominal o anexial asociada.

- Diámetro uterino >8 cm.
- Coxartrosis mayor.
- Estrechez vaginal y cérvix poco móvil sin grado de prolapso, si bien es una contraindicación relativa.

## 5.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CE RECURRENTE

El CE recidiva en aproximadamente 7 a 11% de las mujeres. Las recidivas locales predominan en las mujeres tratadas con cirugía sola, aunque las recidivas a distancia son más comunes en las mujeres tratadas con terapia combinada. Los estudios retrospectivos sugieren que la cirugía de rescate puede alargar la SLE, y la SG, con una morbilidad aceptable, en pacientes seleccionados con enfermedad recurrente después de la cirugía inicial (35, 36).

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 radioterapia con o sin citorreducción quirúrgica, terapia hormonal y quimioterapia.

Para la mayoría de las mujeres con una recurrencia en la pelvis, se recomienda radioterapia 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 (médica y quirúrgicamente) 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 (37). En la mayoría de las series, la cirugía generalmente fue seguida por el tratamiento de quimioterapia o radiación (38). 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.

También podría considerarse la cirugía citorreductora en mujeres con metástasis múltiples o enfermedad recurrente que involucra la pelvis o más allá de la pelvis, siempre que sea posible una resección completa, sin dejar ninguna enfermedad residual visible. Estos pacientes también precisarán de tratamiento con quimioterapia o radioterapia adicional después de la cirugía dependiendo del sitio de recurrencia.

### 5.8. SITUACIONES ESPECIALES

#### **Cáncer de ovario y endometrio sincrónicos**

El CE y ovario sincrónicos primarios se encuentra en 10% de las mujeres con cáncer de ovario y 5% de las mujeres con CE (39). El riesgo puede ser mayor en las mujeres premenopáusicas con CE en las que entre un 5-29% tienen un cáncer de ovario sincrónico (40). La histología es tan similar en ambas localizaciones, que a veces no está claro si hay dos tumores primarios separados o una metástasis del endometrio al ovario (CE estadio IIIA), o, menos frecuentemente, desde el ovario al endometrio (cáncer de ovario estadio IIA). Se deben sospechar metástasis del ovario, en lugar de un primario sincrónico, cuando el tumor de ovario es bilateral, con implantes en la superficie o se evidencia invasión linfovascular en la corteza de ovario.

En los casos con tumores primarios sincrónicos de ovario y endometrio, el tratamiento recomendado es una estadificación completa como si se tratase de un cáncer de ovario (evidencia IA).

#### **Mujeres jóvenes con deseo gestacional**

Las mujeres con CE endometriode bien diferenciado (G1) en etapa inicial (aparente estadio IA) y tras una evaluación exhaustiva (ecografía transvaginal, RM y biopsia-legrado) que desean preservar la fertilidad



pueden optar por someterse a terapia de progestágenos (medroxiprogesterona, acetato de megestrol, dispositivos intrauterinos que liberan progesterona) o con agonistas de GnRH (41, 42). No se conoce la vigilancia óptima de estas mujeres (se ha valorado la realización de biopsia endometrial cada tres meses y ecografía transvaginal regular) y están en riesgo de enfermedad recurrente y sincrónica. Por tanto, se recomienda realizar a estas mujeres una histerectomía total con doble anexectomía tras la finalización del deseo genésico, incluso en casos con regresión de tumor demostrada (evidencia 1C). Se han encontrado características de alto riesgo en la pieza quirúrgica de la histerectomía en mujeres que se diagnosticaron de bajo riesgo enfermedad antes de la cirugía (43).

Hay muy poca información sobre la seguridad de las tecnologías de reproducción asistida tras el tratamiento conservador (44). El motivo de preocupación es porque los protocolos estándar de estimulación ovárica normalmente mantienen niveles altos de estrógenos. Se está investigando la viabilidad y la seguridad de la utilización de los inhibidores de aromataza en estos pacientes.

## **Diagnóstico post histerectomía**

Esta situación habitualmente puede ocurrir tras la realización de una histerectomía indicada por patología benigna. Debiera realizarse un estudio histológico intraoperatorio de la pieza ante cualquier hallazgo sospechoso de malignidad durante la intervención. Las recomendaciones postoperatorias se basan en los factores de riesgos conocidos de enfermedad extrauterina y de recidiva, relacionados con el grado histológico y la invasión miometrial:

- Lesiones G 1-2 con invasión miometrial <50% sin ILV no requieren más tratamiento. Sería recomendable realizar anexectomía bilateral.
- Lesiones G 3, o invasión >50% del miometrio, o con ILV debería realizárseles estadificación quirúrgica completa.
- En el manejo de los casos de riesgo intermedio de recidiva, la estadificación quirúrgica estaría determinada por el tipo y grado histo-

lógico, la profundidad de invasión miometrial y los factores pronósticos y de riesgo de recurrencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bokhman JV. Dos tipos patogénicos de carcinoma de endometrio. *Gynecol Oncol* 1983 Feb;15(1):10-7.
2. Prat J et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007;39(1):72-87.
3. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. The Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000;78:S1.
4. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
5. Abu-Rustum, NR, Gómez, JD, Alektiar, KM et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009 Nov;115(2):236-8.
6. Yaegashi, N, Ito, K, Niikura, H. Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *Int J Clin Oncol* 2007;12:176.
7. Mariani A. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging *Gynecologic Oncology* 2008;109:11-18.
8. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis *Lancet* 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
9. Torné A, Alonso I, Pahisa J. Impacto de la linfadenectomía sistemática pelviana y paraaórtica en las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo. *Revista de ginecología oncológica* 2008;2:5-14.
10. Benedet, JL. Editorial. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:207.
11. McMeekin, DS, Lashbrook, D, Gold, M et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:375.
12. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
13. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis *Lancet* 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.

14. Benedetti Panici, P, Basile, S, Maneschi, F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707.
15. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
16. Kitchener H, Redman CW, Swart AM et al. Astec: a study in the treatment of endometrial cancer: a randomized trial of lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol* 2006;101:s21 (abstract).
17. Chan, JK, Cheung, MK, Huh, WK et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823.
18. Chan JK et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001;97:707-11.
19. Martinek IE, Haldar K, Tozzi R. Laparoscopic surgery for gynaecological cancers in obese women *Maturitas* 2010 Apr;65(4):320-4.
20. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111(1): 41-5.
21. Bristow, RE, Santillan, A, Zahurak, ML et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:281.
22. Egle, D, Grisseemann, B, Zeimet, AG et al. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110:286.
23. Kwon, JS, Francis, JA, Qiu, F et al. When is a pathology review indicated in endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2007;110:1224.
24. Leitaó MM, Jr, Kehoe, S, Barakat, RR et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:244.
25. Ballester M Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 May;15(5):1523-9.
26. Abu-Rustum NR, Sentinel lymph node mapping for grade I endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009 May;113(2):163-9.
27. Mais, V, Peiretti, M, Gargiulo, T et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:408.
28. Palomba, S, Falbo, A, Mocchiari, R et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* 2009;112:415.
29. Nezhat F, Yadav J, Rahaman J, Gretz H, Cohen C. Analysis of survival after laparoscopic management of endometrial cancer *J Minim Invasive Gynecol* 2008 Mar-Apr;15(2):181-7.
30. Leblanc E, Samouelian V, Boulanger L, Narducci F Are there still contra-indications to laparoscopic treatment of endometrial carcinoma? *Gynecol Obstet Fertil* 2010 Feb;38(2):19-25.
31. Kho RM, Hilger WVS, Hentz JG, Magtibay PM, Magrina JF. Robotic hysterectomy: technique and initial outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1):13-4.

## 5. Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio

32. Mabrouk M, Frumovitz M, Greer M, Sharma S, Schmeler KM, Soliman PT et al. Trends in laparoscopic and robotic surgery among gynecologic oncologists: a survey update. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):501-5.
33. Bandera CÁNCER, Magrina JF. Gynecologic oncology and minimally invasive surgery. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009;21:25-30.
34. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN 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;199(4):360.e1-9.
35. Awtrey, CS, Cadungog, MG, Leitao, MM et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:480.
36. Barlin, JN, Puri, I, Bristow, RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118:14.
37. Berek, JS, Howe, C, Lagasse, 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.
38. 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.
39. Zaino, R, Whitney, C, Brady, MF et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:355.
40. Walsh, C, Holschneider, C, Hoang, Y et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:693.
41. Maltaris, T, Boehm, D, Dittrich, R et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006;103:1109.
42. Ushijima, K, Yahata, H, Yoshikawa, H et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798.
43. Niwa, K, Tagami, K, Lian, Z et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005;112:317.
44. Yang, YC, Wu, CC, Chen, CP et al. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:287.

## 6. RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

José Pérez-Regadera Gómez, Aurora Rodríguez Pérez,  
María Ángeles Pérez Escutía y Rosa María Prados Losa

### 6.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada, entre la 6.<sup>a</sup> y 8.<sup>a</sup> década de la vida. Tres de cada cuatro enfermas son postmenopáusicas, representando las menores de 40 años sólo el 5% del total. El síntoma más frecuente de la enfermedad es el sangrado vaginal postmenopáusico, motivo por el que las pacientes consultan de forma precoz, permitiendo con ello un diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales.

El desafío actual en el manejo de las enfermas con cáncer de endometrio es, por un lado, en aquellas con estadios precoces y factores de bajo riesgo de recaída, disminuir la morbilidad del tratamiento adyuvante sin comprometer el control de la enfermedad y, por otro lado, en las enfermas con estadios avanzados y factores de alto riesgo, conseguir mejorar las tasas de control locorregional y a distancia. Es necesario, por tanto, adecuar el tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia y/o hormonoterapia) a las herramientas que nos proporcionan tanto la estadificación de la FIGO de 1988 como la abundante información científica disponible, bien en forma de estudios retrospectivos, estudios prospectivos y ensayos fases II y III.

## **6.2. INFORMACIÓN DISPONIBLE SOBRE RADIOTERAPIA ADYUVANTE (FIGO 1988)**

### **6.2.1. Estadios precoces I-II oculto (FIGO 1988)**

La evidencia disponible de ensayos fase III en esta población de pacientes son el estudio noruego de Aalders (1), el GOG 99 (2), el PORTEC-I (3, 4) y el PORTEC-2 (5). En resumen, los resultados fueron los siguientes:

- 1) En el estudio noruego, las enfermas incluidas (estadios I) fueron manejadas quirúrgicamente con cirugía limitada (histerectomía + doble anexectomía, sin linfadenectomía); todas recibieron braquiterapia vaginal y fueron posteriormente aleatorizadas a observación vs. radioterapia (RT) pélvica. La recidiva locorregional a 5 años fue mayor en el grupo de observación (7% vs. 2%;  $p < 0,01$ ), sin diferencias significativas en supervivencia global (89% vs. 91%), si bien se observó dentro del brazo de RT pélvica, que las pacientes con infiltración profunda del miometrio y con G3 presentaban una tendencia hacia una mayor supervivencia.
- 2) En el GOG 99 se incluyeron sólo pacientes con tumores endometrioides (excluyéndose las histologías desfavorables), estadios IB, IC o II oculto, siendo manejadas con cirugía extendida (HT, DA y linfadenectomía) y posteriormente fueron aleatorizadas a observación vs. RT pélvica. Las recidivas locorregionales fueron menores en el grupo de RT pélvica (13 vs. 2% a 2 años;  $p < 0,01$ ). La SG fue similar en ambos grupos (86 vs. 92% a 4 años;  $p = \text{NS}$ ). La incidencia de complicaciones gastrointestinales G3-G4 fue del 8% en el grupo de RT pélvica y menor del 1% en el grupo de observación.
- 3) En el PORTEC-I se incluyeron pacientes con adenocarcinomas endometrioides manejadas con cirugía limitada (HT, DA, citología de lavado peritoneal y se podían extirpar ganglios sospechosos, pero no se requería realización de linfadenectomía) y con estadios IB G2-G3 o IC G1-G2. Se excluyeron pacientes IB G1 por bajo riesgo de recaída y IC G3 por alto riesgo. Las recidivas locorregionales fueron menores en el grupo de RT pélvica (14% vs. 4% a 5

años;  $p < 0,001$ ). La SG fue similar en ambos grupos (85% vs. 81% a 5 años;  $p = \text{NS}$ ). La incidencia de complicaciones G3-G4 fueron del 2% en las enfermas con RT pélvica.

- 4) En el PORTEC-2 los criterios de inclusión y de manejo quirúrgico fueron similares al PORTEC-1 salvo porque las pacientes incluidas debían pertenecer a uno de estos grupos: 1) tener una edad  $>60$  años con estadios IC G1-G2, o IB G3, ó 2) enfermas de cualquier edad con estadio IIA (excepto IIA  $> 50\%$  y G3). Posteriormente las enfermas fueron aleatorizadas a braquiterapia vs RT pélvica. A 5 años no se observaron diferencias significativas ni en las tasas de recidivas vaginales (1,8% vs. 1,6%), ni de recidivas locorregionales (5,1% vs. 2,1%), ni de metástasis a distancia (8,3% vs. 5,7%). No hubo toxicidad gastrointestinal G4 y la G3 fue  $<1\%$  en las pacientes de braquiterapia y  $<2\%$  en el resto.

### 6.2.2. Estadios III

La clasificación de la FIGO 1988 establece que las enfermas en estadio III son aquellas con enfermedad extrauterina, pero confinada a la pelvis y sin afectación del recto y/o la vejiga. Constituyen un grupo muy heterogéneo y con diferente pronóstico no sólo en función de la subclasificación en IIIA (afectación de la serosa uterina, anejo, o citología peritoneal positiva), IIIB (afectación de vagina) o IIIC (afectación de los ganglios pélvicos y/o paraaórticos), sino también por el número de localizaciones extrauterinas que presenten. Revisaremos algunos datos de la literatura para proponer las indicaciones de radioterapia adyuvante.

#### 6.2.2.1. Estadio IIIA

##### 6.2.2.1.1. IIIA por citología peritoneal positiva exclusiva

En primer lugar debemos asegurarnos que la muestra obtenida para citología de líquido peritoneal es adecuada y, a la hora de valorar el resultado, es fundamental la experiencia del patólogo para poder distinguir reacciones abigarradas de células peritoneales, con células de estirpe epitelial de características malignas, mediante técnicas de inmunohistoquímica (Moc 31). Hay que huir del diagnóstico de "citología peritoneal sospechosa de malignidad".

Las enfermas con tumores endometrioides, clasificadas en estadio IIIA por la presencia de citología peritoneal positiva, en ausencia de otras manifestaciones de enfermedad extrauterina, tienen buen pronóstico y éste será más concordante con la infiltración miometrial, la infiltración del espacio linfovascular y el grado histológico que tengan, que con la mera adscripción al estadio IIIA. Tenemos conocimiento de tres trabajos que estudiaron el significado pronóstico de la citología peritoneal positiva en enfermas con tumores endometrioides, manejadas con cirugía extendida sin otra enfermedad extrauterina, los de Piver (6), Morrow (7) y Kadar (8). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue del 100%, 83% y 73%, respectivamente; sin embargo, desde nuestro punto de vista, la citología peritoneal positiva será factor pronóstico adverso en los siguientes casos:

1. Cuando se asocia a otras localizaciones de diseminación extrauterina (ganglios y/o serosa y/o ovarios).
2. En casos de tumores serosos o de célula clara.
3. En casos de infiltración franca del espacio linfovascular.

Las pacientes en estadio IIIA pueden tener diferente pronóstico si existe más de una localización extrauterina (infiltración de serosa, citología positiva y/o infiltración anexial), por ello es relevante recoger en las historias clínicas todos estos criterios para que puedan ser analizados de forma correcta en el futuro.

#### **6.2.2.1.2. IIIA por infiltración de la serosa**

Existen pocos trabajos que se fijan en la infiltración de la serosa uterina como factor pronóstico; Ashman (9) estudió 15 pacientes en estadio IIIA por afectación exclusiva de la serosa; en 9 de ellas se realizó muestreo ganglionar y en todas se administró radioterapia pélvica; la SLE a 5 años fue del 41,5%, mientras que en enfermas en las que la infiltración de la serosa se asoció con otras localizaciones extrauterinas la supervivencia a 5 años fue tan sólo del 20%.



### 6.2.2.1.3. IIIA por infiltración de anejos

Connel (10), con una muestra de 45 pacientes (12 de ellas con tumores serosos), publicó una SLE a 5 años del 70,9%, cuando la afectación anexial fue aislada (12 casos), frente a una SLE significativamente menor en el mismo periodo (16,2%), cuando se asoció a otro tipo de enfermedad extrauterina (33 casos). Además, observó que en las enfermas con afectación anexial exclusiva, que habían sido manejadas con cirugía extendida, el pronóstico era aún mejor; consiguiendo una SLE a 5 años del 81,8%. Así pues, observamos de nuevo que la presencia de varias localizaciones extrauterinas ensombrece el pronóstico y, que cuando se realiza cirugía de muestreo ganglionar, se caracteriza mejor el pronóstico de estas enfermas.

En la tabla I reseñamos los resultados que se han comunicado en enfermas con afectación anexial aislada tratadas con cirugía y radioterapia pélvica adyuvante.

**Tabla I**  
**GOG 33: INFILTRACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA EN FUNCIÓN DE GRADO E INFILTRACIÓN MIOMETRIAL**

Grado histológico	Sin infiltración (n = 86)	<1/3 (n = 281)	Tercio medio (n = 288)	>2/3 (n = 139)
G1	0%	3%	0%	11%
G2	1%	5%	9%	19%
G3	0%	9%	4%	34%

### 6.2.2.2. Estadio IIIB

El estadio IIIB se caracteriza por la presencia de infiltración vaginal al diagnóstico; si bien, la infiltración vaginal se puede producir por contigüidad tras la infiltración grosera del cérvix, lo cierto es que la forma más típica de diseminación vaginal es por embolización del plexo linfático submucoso de la vagina; su localización más difícil de tratar es la metástasis vaginal baja de localización suburetral.

La afectación vaginal aislada es rara; en el trabajo de Nicklin (11), sobre 1.940 pacientes, tan sólo 14 podían ser clasificadas como estadio IIIB. La supervivencia de estas enfermas fue significativamente peor que la del estadio IIIA, pero no fue estadísticamente diferente de las pacientes con estadio IIIC, IVA, o IVB. Para este autor, la presencia de afectación vaginal se produce por embolización linfática; ninguna de sus pacientes presentaban afectación clínica del cérvix. El manejo quirúrgico de las enfermas en estadio IIIB está condicionado por la localización de la diseminación vaginal, que si es baja impide la cirugía por irreseccabilidad, lo que haría necesario un tratamiento inicial con radioterapia  $\pm$  braquiterapia  $\pm$  quimioterapia.

### 6.2.2.3. Estadio IIIC

El estadio IIIC incluye también un grupo de pacientes muy heterogéneo desde el punto de vista pronóstico, ya que no se distingue entre tener sólo adenopatías pélvicas, frente a pélvicas y paraaórticas, tener una sola adenopatía afecta frente a múltiples, ni tener adenopatías groseras frente a adenopatías microscópicas. Además, el pronóstico de estas enfermas se ensombrece cuando, además de la infiltración ganglionar, existen otros datos de diseminación extrauterina. Alrededor del 5-20% de las pacientes con cáncer de endometrio presentan metástasis ganglionar pélvica y/o paraaórtica al diagnóstico. La probabilidad de diseminación ganglionar se relaciona con: la infiltración miometrial mayor del 50%, permeación del espacio linfovascular; grado histológico, tipos histológicos desfavorables (células claras o seroso), presencia de infiltración anexial, infiltración cervical o del segmento uterino inferior y un tamaño tumoral mayor a 2 cm. El patrón de recurrencia en este estadio está influido por la asociación con otros factores pronóstico como la infiltración anexial, citología peritoneal positiva e invasión linfovascular. La presencia de un solo factor ha sido asociada con una tasa de recurrencia del 20%, mientras que la presencia de 2 ó 3 factores se asoció con tasas de recurrencia del 43 al 63%.

La lectura de varios trabajos (12-15) nos permite establecer las siguientes conclusiones sobre los estadios IIIC:

- 1) La radioterapia extendida a paraaórticas disminuye el fracaso retroperitoneal.

- 2) En estadios IIIc por infiltración ganglionar pélvica exclusiva, la administración de radioterapia extendida estaría indicada cualquiera que fuera el estado de los ganglios paraaórticos tras la cirugía (desconocidos, negativos o positivos).
- 3) La infiltración ganglionar asociada a otras localizaciones de diseminación extrauterina ensombrece el pronóstico (SG a 5 años, 25-39%).
- 4) El número de ganglios positivos ( $\geq 2$ ) empeora el pronóstico.
- 5) La presencia de infiltración ganglionar exclusiva tiene una buena supervivencia (67-76%).
- 6) La presencia de ganglios paraaórticos empeora pronóstico (SG a 5 años, 37-53%).
- 7) La asociación de radioterapia y quimioterapia disminuye las recaídas a distancia.
- 8) Las enfermas con infiltración ganglionar que además tienen otras localizaciones extranodales de diseminación, cuando son manejadas con quimioterapia exclusiva, sin radioterapia, presentan una tasa de recidiva pélvica del 75%, mientras que las pacientes tratadas con radioterapia pélvica exclusiva presentan un patrón de recidiva a distancia del 64%.

### 6.2.3. Estadio IV

Las enfermas con estadio IV representan del 3 al 13% de todas las pacientes con cáncer de endometrio, provocando el 23% de las muertes en el primer año del diagnóstico y con una tasa de supervivencia a 5 años del 10 al 25%.

Las enfermas con más posibilidades de supervivencia son aquellas en las que la cirugía inicial consigue una citorreducción óptima (menos de 1 cm de tumor residual); **el manejo quirúrgico debe ser exactamente igual que en las enfermas con cáncer de ovario**. Bristow (16) observó que el residuo tumoral en estas enfermas es un importante factor pronóstico; en un estudio sobre 67 enfermas, la diferencia en la supervivencia media para las pacientes con citorreducción óptima fue de 34,3 meses frente a 11.

La importancia del residuo tumoral la observamos también en un ensayo fase II del GOG (17), que incluyó 180 pacientes en estadios III-IV con histologías endometrioides y desfavorables manejadas con irradiación abdominopélvica, observándose que cuando quedó residuo tumoral macroscópico (<2 cm), el pronóstico fue infausto, sólo 1 superviviente de 24. La SLE a 3 años para las enfermas con histología endometrioi- de fue del 29% y del 27% para las de histología desfavorable.

En enero de 2006 se publicó el estudio aleatorizado del GOG (GOG n.º 122) (18), que incluyó enfermas estadios III-IV de cáncer de endome- trio, con residuo tumoral tras la cirugía <2 cm, comparando dos trata- mientos: radioterapia abdominopélvica vs. quimioterapia con adriamici- na (60 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>), cada 3 semanas x 7 ciclos, segui- do de un último ciclo de cisplatino. Los resultados de este ensayo demuestran que el tratamiento con quimioterapia fue superior al de radioterapia, en términos de SLE y SG a 5 años, siendo para el brazo de QT del 42 y 53% y para el brazo de RT del 38 y del 42%, respectiva- mente. Los autores constatan la mayor toxicidad grados 3 y 4 del brazo de QT (sobre todo, hematológica, gastrointestinal, cardiaca y neurológi- ca) y apuntan la necesidad de encontrar tratamientos más eficaces y menos tóxicos; por otra parte, comentan que probablemente la irradiación abdominal completa puede no ser el mejor tratamiento radioterá- pico que se puede ofrecer a algunos subgrupos de pacientes con esta- dio III de la enfermedad.

En resumen las enfermas con estadios IV tienen muy mal pronósti- co. La RT abdominal difícilmente curará a enfermas con residuo peri- toneal macroscópico tras cirugía (<2 cm); la quimioterapia con cispla- tino-adriamicina fue más eficaz que la radioterapia abdominal en el tra- tamiento de enfermas en estadios III-IV, aunque la toxicidad del trata- miento con quimioterapia fue mucho más alta que la radioterapia abdominal.

### **6.3. REVISIÓN SOBRE EL EMPLEO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Tras la revisión bibliográfica de varios trabajos (19-24), podemos afir- mar que:

- El empleo de quimioterapia con adriamicina de forma adyuvante no mejoró los resultados de la radioterapia pélvica.
- La administración exclusiva de quimioterapia en enfermas de alto riesgo tiene un índice de recidivas pélvicas excesivamente alto.
- En enfermas de alto riesgo IC G3, II G3 con invasión miometrial >50%, o estadio III, el empleo de cisplatino/adriamicina/ciclofosfamida no fue mejor que RT pélvica exclusiva.
- Dosis bajas de cisplatino son tolerables con radioterapia abdominal.
- La adyuvancia tras RT abdominal con cisplatino-adriamicina es extremadamente tóxica y no está justificada.
- Es factible la realización de RT pélvica de forma concurrente con quimioterapia con buenos resultados.
- El empleo de quimioterapia aislada no fue superior a RT pélvica en enfermas de alto riesgo.
- La asociación de cirugía, radioterapia pélvica y posterior quimioterapia mejora la SLE y disminuye la mortalidad por cáncer de endometrio (I-III) con una tendencia a mejorar la SG.
- Los mejores resultados publicados en estadios III-IV se han conseguido al combinar quimioterapia adyuvante y posterior radioterapia abdominopélvica (SLE y SG, a 5 años, del 52,5 y 60,1%, respectivamente).

### **6.4. REVISIÓN SOBRE LA TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA DE LA RADIOTERAPIA ABDOMINOPÉLVICA, UTILIDAD, LIMITACIONES**

La RT abdominal se ha utilizado en el manejo del cáncer de endometrio estadios III-IV, tras cirugía. Las dosis empleadas oscilan entre 20 y 30 Gy, limitando la dosis en riñones entre 20 y 15 Gy y la dosis en hígado entre 30 y 22,5 Gy. Posteriormente se suele realizar una sobreimpresión (15-20 y) sobre la pelvis o bien sobre pelvis y paraaórticas (en casos de infiltración ganglionar). Durante la irradiación del campo abdominal se suele utilizar un fraccionamiento entre 100 y 150 cGy, y cuando se irradiaba el campo pélvico  $\pm$  paraaórtico entre 180 y 200 cGy. La toxicidad

aguda más frecuente de este tratamiento es la hematológica (trombopenia y leucopenia) y la gastrointestinal (náuseas, vómitos y, sobre todo, diarrea). Estas toxicidades suelen aparecer en la 3.<sup>a</sup> semana del tratamiento radioterápico. Por otra parte, es usual que las enfermas presenten astenia. El tratamiento farmacológico de soporte, la realización de dieta astringente y la situación de ayuno de 2 horas antes de la irradiación, pueden contribuir a mejorar la tolerancia al tratamiento.

Tras la revisión de varios estudios (25-27), podemos sacar las siguientes conclusiones: 1) los resultados de los estudios retrospectivos en los que se utilizó radioterapia abdominal suelen ser mejores (casi el doble, en términos de SLE) que los que se obtuvieron de ensayos controlados del GOG (SLE a 5 años entre el 28-38%); 2) el valor terapéutico de este tratamiento es innegable, hay enfermas que se benefician de él pero creemos que no se debe realizar en casos de enfermedad grosera residual abdominal (extrapélvica). La toxicidad crónica más temida es la gastrointestinal G3-G4 (<10-15%), estando relacionada con el número de cirugías realizada y con la dosis de irradiación administrada (22,5 Gy vs. 30 Gy). La toxicidad hepática ha sido descrita cuando se administran >27 Gy a todo el hígado; siendo la toxicidad renal prácticamente inexistente si los riñones reciben entre 15 y 20 Gy.

## 6.5. GUÍA DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La guía de tratamiento que presentamos a continuación se fundamenta en la revisión bibliográfica realizada, pero también en la experiencia personal de los autores, acumulada en más de 20 años de tratamiento de estas enfermas y más de mil pacientes **tratadas y seguidas**. Probablemente en algunas indicaciones coincidamos con el estado del arte actual y en otras no tanto; en cualquier caso, hemos tenido en cuenta para su confección los patrones de recidiva en función de factores como la infiltración linfovascular; penetración miometrial, infiltración cervical, presencia de enfermedad extrauterina única o múltiple, localización de la misma (pélvica o abdominal) y los patrones de fracaso (pélvicos-abdominales-a distancia) en función de los distintos tratamientos empleados: cirugía (limitada o extendida), radioterapia (endocavitaria, pélvica, extendida u abdominal), quimioterapia (con o sin radioterapia).

Para la confección de esta guía de tratamiento hemos tenido en cuenta, como no podía ser de otra forma, la toxicidad, que será mayor cuando se combinan tratamientos de quimioterapia y radioterapia o se utilizan campos grandes de irradiación. Por todo ello, hemos tenido que ser exhaustivos y probablemente “muy persistentes” a la hora de presentar los distintos trabajos en los que se fundamenta esta guía. Por último, hemos intentado aplicar el sentido común, en situaciones en las que hay poca información, o si la hay, creemos que no está suficientemente contrastada.

En el futuro próximo, la utilización de IMRT podrá disminuir la toxicidad en nuestras pacientes y probablemente será muy útil en tratamientos combinados con quimioterapia, ayudando a preservar médula ósea de las crestas ilíacas.

Tras el estudio de estos trabajos, podemos hacer las siguientes recomendaciones de tratamiento:

### 6.5.1. Estadios precoces

- 1) Las pacientes con bajo riesgo de recidiva (IA G1-G2) pueden ser manejadas con cirugía limitada (sin linfadenectomía) y sin radioterapia adyuvante. La radioterapia se puede reservar para el rescate en casos de recidiva. El 75% de las recidivas son vaginales y el rescate con radioterapia consigue controlar, a largo plazo, al 50% de estas pacientes.
- 2) Las pacientes con riesgo intermedio de recaída (edad >60 años, IA G3 o IB G1-G2), que han sido manejadas con cirugía extendida (linfadenectomía), pueden ser tratadas con braquiterapia (HDR: 3 x 700 cGy a 0,5 cm de profundidad y a una longitud de vagina de unos 4-5 cm (EQD2 = 30 Gy).
- 3) Las pacientes con riesgo intermedio de recaída manejadas con cirugía limitada e infiltración del espacio linfovascular tienen un riesgo de diseminación ganglionar pélvica del 27%, por lo que, desde nuestro punto de vista, deberán recibir RT pélvica (46 Gy) ± braquiterapia (1 x 700 cGy ó 2 x 500 cGy).

- 4) Las pacientes IB G3 deben ser manejadas con cirugía extendida (HT, DA, linfadenectomía pélvica y paraaórtica y citología de lavado peritoneal). Todas ellas recibirán RT pélvica (46 Gy) y braquiterapia (1 x 700 cGy ó 2 x 500 cGy). El estudio PORTEC-3, pendiente de resultados, explora en estas pacientes la utilización de quimioterapia frente a radioterapia; creemos que en estas enfermas, la asociación de quimioterapia y radioterapia podría ser beneficiosa.
- 5) Las pacientes con citología peritoneal positiva exclusiva serán manejadas según el estadio patológico. Si presentan infiltración miometrial >50% con G3 o histología desfavorable y/o infiltración linfovascular; deberán recibir radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia, bien de forma secuencial y/o concurrente. Es necesario recordar que si estas pacientes hubieran sido manejadas con cirugía limitada, su pronóstico podría ser peor, ya que un porcentaje no despreciable de ellas (20-25%) serían en realidad estadios IIIC (con dos criterios de enfermedad extrauterina).

### 6.5.2. Estadio II

Las pacientes con sospecha clínica de infiltración del cérvix deberán ser manejadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y paraaórtica y radioterapia pélvica (46 Gy) y braquiterapia (1 x 700 cGy o 2 x 500 cGy). Creemos que la asociación de quimioterapia y radioterapia podría ser beneficiosa.

### 6.5.3. Estadio IIIA por afectación anexial exclusiva o de serosa exclusiva

Usualmente, estas pacientes tienen una buena evolución con radioterapia pélvica y endocavitaria (46 Gy a 5 x 200 cGy + endocavitaria (1 x 700 cGy ó 2 x 500 cGy).

Las enfermas que presenten alto grado histológico, histologías desfavorables, infiltración profunda miometrial y/o permeación linfovascular podrían beneficiarse de tratamiento radioterápico y quimioterápico concurrente o secuencial. Al igual que en el punto anterior; las pacientes manejadas con cirugía limitada tendrían peor pronóstico. La radioterapia endocavitaria se administrará de forma rutinaria.



**Tabla II**  
**RESULTADOS DE CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA PÉLVICA EXCLUSIVA EN ESTADIOS IIIA POR INFILTRACIÓN ANEXIAL EXCLUSIVA**

Autor	N.º de pacientes	SLE o SG* a 5 años
Greven <sup>28</sup>	42	60%
Mackillop <sup>29</sup>	18	82,3%*
Brukman <sup>30</sup>	15	80%
Connell <sup>10</sup>	12	70,9%
Morrow <sup>31</sup>	7	85,7%

\*Supervivencia global

#### 6.5.4. Estadio patológico IIIC por afectación ganglionar exclusiva, sin otros datos de diseminación extrauterina

Desde nuestro punto de vista, todas las enfermas con ganglios pélvicos positivos se beneficiarán de radioterapia extendida a paraaórticas, tanto si están afectados como si no, debido a la alta incidencia de recidivas retroperitoneales. La dosis será de 45 Gy (5 x 180 cGy), el límite superior será el de la vena renal izquierda. La realización de sobreimpresión (10 Gy) dependerá del n.º de ganglios o de la afectación extranodal, del residuo tumoral o de pruebas de imagen (CT/RMN). La asociación de quimioterapia parece razonable, sobre todo en enfermas con alto índice de recaída local/regional como a distancia (>2 ganglios pélvicos afectos y/o ganglios paraaórticos positivos o groseros en CT/RMN). La radioterapia endocavitaria se administrará de forma rutinaria.

#### 6.5.5. Estadios III con más de una localización de diseminación extrauterina (tabla III)

Desde nuestro punto de vista, estas enfermas tienen un patrón de recaída local/regional, abdominal y a distancia que las hacen candidatas a ser tratadas con protocolos de investigación, bien con radioterapia pélvica o extendida (si pN + pélvicos), y quimioterapia concurrente o bien con quimioterapia y radioterapia abdominal secuencial. La administración de endocavitaria debe formar parte del tratamiento habitual de estas enfermas.

**Tabla III**  
**EFFECTIVIDAD DE RADIOTERAPIA PÉLVICA EN ESTADIOS III EN FUNCIÓN DEL GRADO Y N.º DE LOCALIZACIONES EXTRAUTERINAS**

N.º de localizaciones	Grado histológico	SLE a 5 años
1	1	100%
1	2	70%
1	3	48%
≥2	Cualquier grado	51%

### 6.5.6. Estadios IVA-IVB

Las enfermas en estadio IVA-IVB son, afortunadamente, poco numerosas. La esperanza de curación de estas enfermas pasa por un manejo quirúrgico inicial agresivo (cirugía reglada de ovario) con citorreducción óptima (<1 cm de residuo) y su pronóstico estará íntimamente ligado al residuo tumoral, al grado y a su localización.

- a) En las enfermas con residuo tumoral grosero, de localización extrapélvica, el manejo será quimioterapia y/u hormonoterapia, en función de su estado general.
- b) En las enfermas con residuo tumoral grosero, confinado a pelvis o retroperitoneo, el manejo será quimioterapia u hormonoterapia; la utilización de radioterapia de consolidación a áreas afectas puede ser de ayuda en casos seleccionados a fin de aumentar el intervalo libre de progresión.
- c) Enfermas con residuo tumoral <1 cm, de localización extrapélvica: se tratarán con quimioterapia u hormonoterapia. La utilización de radioterapia abdominal en estas enfermas sólo se debe realizar dentro de protocolos de investigación.
- d) Enfermas sin residuo tumoral o con residuo tumoral pélvico <1 cm, su manejo inicial, dependiendo del estado general de la paciente, será la administración de quimioterapia, hormonoterapia o

radioterapia abdominal. La utilización secuencial o concurrente de quimioterapia y radioterapia pélvica, o de quimioterapia y radioterapia abdominal secuencial, se realizará dentro de protocolos de investigación.

### 6.5.7. Enfermas inoperables (ASA IV) o que rechazan cirugía

Serán tratadas bien con braquiterapia exclusiva o con RT externa y braquiterapia. En los casos de braquiterapia exclusiva, el CTV será: todo el útero, el cérvix y entre 3 y 5 cm de la vagina a 0,5 cm de profundidad. Las dosis de braquiterapia exclusiva (HDR) será de 5 x 700 cGy ó 6 x 600 cGy al CTV, con un fraccionamiento de 1 sesión semanal. En los casos de tratamiento combinado de radioterapia externa y endocavitaria (HDR) se administrarán 46 Gy de radioterapia externa y 2 aplicaciones de 700 cGy. Las dosis que recibirán 2 cc del recto y de la vejiga no superarán 70-75 Gy, ni 90 Gy, respectivamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
2. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;92:744-51.
3. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1404-11.
4. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML et al. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-I Trial for Endometrial Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;Jun 1.
5. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010; Mar 6;375(9717):816-23.
6. Piver MS, Lele SB, Gamarra M. Malignant peritoneal cytology in stage I endometrial adenocarcinoma: the effect of progesterone therapy (a preliminary report). *Eur J Gynaecol Oncol* 1988;9(3):187-90.

7. Morrow CP. Endometrial cancer-the high-risk early-stage patient. *West J Med* 1990 Jul;153(1):78-9.
8. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extruterine disease. *Gynecol Oncol* 1992 Aug;46(2):145-9.
9. Ashman JB, Connell PP, Yamada D et al. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001;82:338-343.
10. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S et al. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:74-79.
11. Nicklin JL, and Petersen RW. Stage 3B Adenocarcinoma of the Endometrium: A Clinicopathologic Study *Gynecologic Oncology* 2000;78, 203-207.
12. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M et al. Analysis of FIGO Stage IIIc Endometrial Cancer Patients *Gynecologic Oncology* 2001;81,273-278.
13. Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, Waggoner EE et al. Surgery and postoperative radiation therapy in Figo stage IIIc endometrial carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2001; Vol.50, No.5, pp. 1154-1160.
14. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-7.
15. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Stage IIIc endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol* 2002 Oct;87(1):112-7.
16. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
17. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):755-63.
18. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study
19. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY et al. A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1996 Dec;63(3):299-303.
20. Soper JT, Reisinger SA, Ashbury R et al. Feasibility study of concurrent weekly cisplatin and whole abdominopelvic irradiation followed by doxorubicin/cisplatin chemotherapy for advanced stage endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2004 Oct;95(1):95-100.
21. Greven K, Winter K, Underhill K et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 Oct;103(1):155-9.
22. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate-and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008 Jan;108(1):226-33.
23. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010 Sep;46(13):2422-31. Epub 2010 Jul 7.

## 6. Radioterapia en el cáncer de endometrio

24. Fowler JM, Brady WE, Grigsby PW et al. Sequential chemotherapy and irradiation in advanced stage endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group phase I trial of doxorubicin-cisplatin followed by whole abdomen irradiation. *Gynecol Oncol* 2009 Mar;112(3):553-7.
25. Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG et al. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):635-42.
26. Lee SW, Russell AH, Kinney WK. Whole abdomen radiotherapy for patients with peritoneal dissemination of endometrial adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jul;56(3):788-92.
27. Martínez AA, Weiner S, Podratz K et al. Improved outcome at 10 years for serouspapillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated with adjuvant high-dose abdomino-pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2003;90:537-46.
28. Greven KM, Lanciano RM, Corn B et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-3702.
29. Mackillop WJ, Pringle JF: Stage III endometrial carcinoma: A review of 90 cases. *Cancer* 1985;56:2519-2523.
30. Bruckman JE, Bloomer WD, Marck A et al. Stage III adenocarcinoma of the endometrium: two prognostic groups. *Gynecol Oncol* 1980;9:12-17.
31. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.

## **7. QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Julia Calzas Rodríguez y Miguel Ángel Lara Álvarez

El cáncer de endometrio (CE) es un tumor que en la mayoría de casos se diagnostica en estadios iniciales en los que la supervivencia, tras tratamiento locorregional (cirugía y/o radioterapia), supera el 80%. Esto explica que el desarrollo del tratamiento quimioterápico haya sido hasta ahora menos brillante que el de otros tumores.

### **7.1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

Ha estado limitada por la escasez de fármacos activos y su toxicidad en enfermedad avanzada y, por otro lado, por la participación escasa de centros en ensayos clínicos y la excesiva duración de estos estudios de adyuvancia con reclutamientos demasiado lentos que han supuesto el cierre prematuro de algunos ensayos con objetivos bien diseñados.

Es un hecho que existe un 10-20% de mujeres con tumores en estadios iniciales I-II con riesgo alto de recidiva por las características patológicas de su tumor (G3, invasión de más de la mitad del miometrio, presencia de invasión linfovascular, o histologías de alto riesgo). Además, la supervivencia en los estadios localmente avanzados (con enfermedad extrauterina) no supera el 40%.

Por dichos motivos, se han realizado varios estudios fase III incorporando QT adyuvante, algunos de los cuales reconocen un papel positivo a la quimioterapia complementaria.

### 7.1.1. Radioterapia *versus* quimioterapia adyuvante

- El estudio GOG-122 (1), en pacientes con estadios III y IV con/sin enfermedad residual mínima tras citorreducción óptima, aleatorizó radioterapia abdominopélvica o quimioterapia con cisplatino más adriamicina (AP). Los resultados fueron favorables al brazo de quimioterapia, tanto en SLP (50 vs. 38%) como en SG (55 vs. 42%) a 5 años.
- Un estudio italiano (2) incluyó pacientes con estadios IB/II grado 3 y estadio III (65% del total eran estadios III) aleatorizando a quimioterapia tipo CAP (cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida) o radioterapia pélvica. No se observaron diferencias en supervivencia, aunque la incidencia acumulada de recidivas a distancia fue menor en el brazo de quimioterapia y la tasa de recidivas locales fue menor en la rama de radioterapia.
- El grupo cooperativo japonés (JGOG) (3) aleatorizó a las pacientes, 60% estadios IB, a adyuvancia con radioterapia pélvica *versus* quimioterapia (CAP). Aunque globalmente no hubo diferencias entre ambos brazos en SLP ni en SG, cuando analizaron las pacientes de riesgo elevado el grupo CAP tuvo mejor SLP (84 vs. 66%) y SG (90 vs. 74%).

### 7.1.2. Radioterapia *versus* radioquimioterapia adyuvante

- Un análisis conjunto de dos estudios aleatorizados (el estudio NSGO-EORTC y el estudio ILLIADÉ-III) (4) en pacientes con estadios iniciales de alto riesgo (estadios I-III con al menos 2 factores de riesgo –G3, >50% afectación miometrial o aneuploidía–) e histologías desfavorables. Tras cirugía radical, se aleatorizó entre RT y RT + QT secuencial. Los resultados mostraron ventaja significativa para el brazo de combinación (SLP a 5 años: 83 vs. 74%; HR: 0,63; IC 95%: 0,41-0,98;  $p = 0,04$ ) y una tendencia favorable, pero no estadísticamente significativa, en SG (SG a 5 años 82% vs. 74%; HR: 0,69; IC 95%: 0,46-1,03;  $p = 0,07$ ).
- Un estudio fase II de la RTOG (5) ensayó la combinación de quimiorradioterapia concomitante más posterior administración de

quimioterapia adyuvante (4 ciclos de cisplatino-paclitaxel). El esquema fue factible (toxicidad predominantemente hematológica), un 77% de estadios III permanecían libres de enfermedad a 4 años y no se observaron recurrencias para pacientes con estadios IB y II.

La tendencia en los estudios que están actualmente en marcha es incluir en el brazo experimental quimiorradioterapia concomitante y/o secuencial (p. ej., GOG-249, GOG-258), dado que la quimioterapia adyuvante sola no proporciona suficiente control locorregional (alta tasa de recurrencias pélvicas). El estudio europeo PORTEC-3 es probablemente el ensayo más ambicioso que actualmente se desarrolla. Se aleatorizarán 800 mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo (IA con invasión miometrial G3, IB G3, II G3 y III) entre RT vs. RT + quimiorradioterapia concomitante con cisplatino seguido de 4 ciclos de quimioterapia (carboplatino-paclitaxel). Incluye cuestionarios de calidad de vida para valorar el impacto de las toxicidades de los tratamientos en la vida diaria de las pacientes.

El beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con histologías de seroso papilar o células claras, tumores biológicamente más agresivos, no ha sido determinado por estudios aleatorizados específicos para estos subgrupos. No obstante, el beneficio de la quimioterapia adyuvante (junto con braquiterapia vaginal) en pacientes con estadio I-III resecaados ha sido puesto de manifiesto en varios estudios (6). Los tumores uterinos serosos papilares se comportan clínicamente y se tratan de manera similar a los carcinomas epiteliales de ovario, pero el de origen endometrial es menos quimiosensible que el de origen ovárico.

En resumen, los CE de alto riesgo de enfermedad micrometastásica (tabla I) presentan un riesgo de recaída locorregional y a distancia >15%, con lo que se justificaría el tratamiento complementario con la administración de los dos tipos de tratamiento (radioterapia externa ± braquiterapia vaginal ± quimioterapia), bien de forma secuencial o concomitante. No obstante, aún falta por definir con exactitud: 1) cuál es el grupo de mujeres que más se beneficiaría del tratamiento QT-RT. Hay que tener en cuenta la toxicidad del tratamiento combinado en las pacientes, la mayoría de edad avanzada y con comorbilidades, y 2) la secuencia óptima del mismo (QT antes o después de la RT), (tablas II y III).



**Tabla I**  
**GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA**

Grupo de riesgo de recidiva	Estadios FIGO 2009
Riesgo bajo (55%)	Estadio IA (<50% de invasión miometrial) G1, 2, e histología endometrioide
Riesgo intermedio (30%)	Estadio IB (>50% de invasión miometrial) G1, 2 Estadio IA (<50% de invasión miometrial) G3 Estadio II, G1, 2 con histología endometrioide
Riesgo elevado (15%)	Estadio IB (>50% de invasión miometrial) G3 Estadio II G3 Estadios III o IV sometidos a cirugía de citorreducción óptima Carcinomas serosos papilares o de células claras independientemente del estadio (histologías de alto riesgo)

**Tabla II**  
**RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

Indicaciones de quimioterapia según estadios FIGO 2009
<b>Histología endometrioide</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración individualizada de quimioterapia 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 a</li> <li>• Quimioterapia en estadios III y IVA sometidos a cirugía de citorreducción óptima</li> <li>• Quimioterapia 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>
<b>Histologías desfavorables</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia en carcinoma seroso o de células claras (histologías de alto riesgo): en estadios IA con invasión miometrial, IB, II, III y IV. Valoración individualizada de quimioterapia en estadio IA sin invasión miometrial</li> </ul>

**Tabla III**  
**ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5-6 cada 21 días x 6 ciclos</li> <li>• 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</li> <li>• Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días x 6 ciclos</li> </ul>
---

**Tabla IV**  
**TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO POR ESTADIOS**

Estadio	Grado I	Grado II	Grado III
IA	Cirugía + observación	Cirugía + observación	Cirugía + BT vaginal
IB	Cirugía + BT vaginal	Cirugía + BT vaginal	Cirugía + radioterapia pélvica + BT vaginal $\pm$ quimioterapia*
II	Cirugía + radioterapia pélvica + BT vaginal	Cirugía + radioterapia pélvica + BT vaginal	Cirugía + radioterapia pélvica + BT vaginal $\pm$ quimioterapia*
I y II serosopapilar y células claras	Cirugía + quimioterapia + BT vaginal $\pm$ radioterapia pélvica IA sin invasión miometrial: cirugía $\pm$ BT vaginal $\pm$ quimioterapia		
III y IVA cirugía citorreductora óptima	Quimioterapia $\pm$ radioterapia externa $\pm$ BT vaginal		
IV o recurrencia sistémica	Quimioterapia o hormonoterapia		
Recurrencia locorregional	Cirugía de rescate y/o radioterapia		

\*Considerar la presencia de factores de riesgo de recidiva sistémica: invasión linfocelular, invasión glandular endocervical, invasión miometrial >50%, edad >60

## 7.2. QUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECIDIVADA

Una de las bases del tratamiento del carcinoma de endometrio metastásico es la quimioterapia (QT). Sin embargo, a la hora de plantear el tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica, se debe tener en cuenta que muchas de ellas son ancianas, probablemente con comorbilidad y que han recibido previamente radioterapia, por lo que pueden ser más susceptibles a la toxicidad de los tratamientos.

La finalidad de la quimioterapia en la enfermedad avanzada, al igual que la hormonoterapia, es paliativa. Deberemos considerarla de elección para aquellas pacientes con enfermedad metastásica que presenten las siguientes características: grado histológico III, receptores hormonales negativos, intervalo libre de enfermedad corto, existencia de riesgo vital y/o refractariedad al tratamiento hormonal (tabla II).

Son varios los fármacos que han demostrado actividad en cáncer de endometrio (platinos, paclitaxel y las antraciclinas son los más activos), pero es la combinación de ellos la que ha conseguido mayores tasas de respuesta (35-65%) con un tiempo a la progresión que oscila entre los 5-8 meses y una supervivencia mediana alrededor de los 12 meses. En los últimos 25 años, el grupo GOG (Gynecologic Oncology Group) ha realizado diferentes estudios aleatorizados intentando identificar las combinaciones más eficaces para el cáncer de endometrio recurrente o metastásico. El ensayo III GOG (7), que enfrenta doxorubicina y paclitaxel con soporte G-CSF con el estándar doxorubicina y cisplatino, ofrece unos resultados similares para ambas ramas de tratamiento, tanto en eficacia como en toxicidad. El estudio del GOG-177 (8), realizado con doxorubicina + cisplatino + paclitaxel + G-CSF frente a doxorubicina + cisplatino, muestra un aumento de la supervivencia global para la triple combinación (15 meses vs. 12 meses) a expensas de una mayor toxicidad, particularmente neuropatía periférica.

La combinación de carboplatino/paclitaxel (TC) ha ido progresivamente ganando peso como régimen de tratamiento del cáncer de endometrio en la práctica asistencial, debido tanto a la actividad demostrada, fácil administración y excelente tolerabilidad comparado con el esquema AP en varios estudios fase II (9-11). Ahora bien, hasta que no dispongamos de los resultados del estudio GOG-209, donde compara directamente el régimen TAP frente a TC, no se podrá considerar a TC como nuevo estándar de tratamiento de primera línea en cáncer de endometrio recurrente o metastásico, a pesar de que ya en la gran mayoría de estudios en marcha para estadios iniciales de cáncer de endometrio se ha incorporado TC como régimen de elección (tabla III).

Las opciones disponibles, tras progresión a primera línea de quimioterapia, son muy limitadas. Se han publicado resultados prometedores

con agentes biológicos inhibidores mTOR (12) y antiangiogénicos –bevacizumab–.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Randall ME, Filici VL, Muss H et al. Randomized phase III of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24(1):36-44.
2. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 2006; 95:266-271.
3. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvis radiotherapy versus Cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1); 226-33.
4. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010; 46:2422-2431.
5. Greven K, Winter K, Underhill K et al. Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with Cisplatin/Paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:155-159.
6. Roelofsen T, van Ham MA, Hullu JA and Massuger LF. Clinical management of uterine papillary serous carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(1):71-81.
7. Fleming GF, Filici VI, Bentley RC et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15:1173-1178.
8. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-66.
9. Scudder SA, Liu PY, Wilczynski SP et al. Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced, recurrent, or refractory endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology group. *Gynecol Oncol* 2005; 96:610-615.
10. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML et al. Paclitaxel and carboplatin the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:197-203.
11. Sorbe B, Andersson H, Boman K et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with combination of carboplatin and paclitaxel long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:803-808.
12. Oza AM, Poveda A, Clamp AR et al. A randomized phase II trial of ridaforolimus compared with progestin o chemotherapy in advanced endometrial carcinoma. *ASCO* 2011;abstr 5009.

## **8. HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO**

César Mendiola Fernández, Míriam Dorta Suárez y  
Fernando Segovia Martínez de Murguía

Los carcinomas de endometrio pueden expresar receptores para estrógenos y/o progesterona, como ocurre con más frecuencia en el carcinoma de mama y con menor frecuencia en el de ovario.

De hecho, en la etiología del carcinoma de endometrio, al menos en el tipo I, juegan un papel importante los estrógenos, endógenos o exógenos, así como la administración prolongada de tamoxifeno por su actividad agonista parcial estrogénica.

Así mismo, el tratamiento clásico del carcinoma de endometrio avanzado ha sido la hormonoterapia con progestágenos, con respuestas esporádicas, aunque de larga duración, en casos seleccionados con factores predictivos favorables: endometrioides, bajo grado, receptores hormonales positivos, intervalo libre largo, etc.

Los sarcomas del estroma endometrial, entidad vecina anatómicamente, tienen clara hormonosensibilidad, siendo los tratamientos hormonales la primera opción terapéutica tras la cirugía.

### **8.1. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO CON HORMONOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES**

El tratamiento complementario de los carcinomas de endometrio en estadios I ó II con factores de riesgo se basa en la radioterapia, externa

y/o endocavitaria, y/o en la quimioterapia complementaria para pacientes de alto riesgo, como G3, penetración miometrial profunda, carcinoma seroso-papilar, células claras, etc., como demostró el estudio aleatorizado realizado por el GCG de la EORTC y el grupo escandinavo (1).

Previamente, al existir datos de eficacia de los progestágenos en enfermedad avanzada, se planteó su uso adyuvante o profiláctico.

El doctor de Palo presentó en la reunión de ASCO de 1985 su estudio aleatorizado, medroxiprogesterona acetato (MPA) 200 mg/día x 12 meses, *versus* no, en pacientes con carcinoma de endometrio estadio I e invasión miometrial. En ambos brazos el tratamiento quirúrgico y radioterápico era equiparable. De 747 pacientes evaluables y cuando el seguimiento medio era de 22 meses, encontraron 1,5% de recidivas en el brazo con MPA y 2,6% en el grupo control. Las metástasis a distancia se encontraron en el 2,4% en el grupo con MPA y 0,5% en el control. Su conclusión fue que MPA no tiene beneficio adyuvante (2).

En este sentido, el Grupo Alemán de Cáncer Ginecológico del sudoeste presentó en la reunión de ASCO de 1996 sus resultados de un importante estudio centrado en pacientes con carcinoma de endometrio estadios I y II que tras la cirugía se aleatorizaban entre observación, tamoxifeno 30 mg/día x 2 años o medroxiprogesterona acetato 500 mg/día, también x 2 años. El periodo de inclusión de pacientes transcurrió entre 1983 y 1989 y se registraron 388 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias significativas a favor de ninguno de los 3 brazos, pero el grupo de pacientes que recibió tamoxifeno adyuvante mostró tendencia a menores recidivas (8,3%), menor mortalidad (14%) y menor número de segundos primarios, en contra de lo previsto (3).

Un metaanálisis publicado también en 1996, que incluye 6 ensayos clínicos y 4.351 pacientes, mostró que el tratamiento adyuvante con progestágenos no reducía la tasa de recaídas (RR: 0,81; IC 95%: 0,65-1,01) ni disminuía la mortalidad (RR: 0,88; IC 95%: 0,71-1,1), y aumenta el riesgo de muerte por cáncer no endometrial (RR: 1,33; IC 95%: 1,02-1,73) (4).

Por tanto, no hay lugar por el momento para el tratamiento complementario con progestágenos en el carcinoma de endometrio precoz.

## **8.2. TRATAMIENTO HORMONOTERÁPICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA**

El tratamiento inicial de la enfermedad avanzada o recurrente, no susceptible de cirugía o radioterapia, se basará en las características que predicen o no la probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal. Candidatas para progestágenos, tamoxifeno, o inhibidores de aromataasa, serían aquellas pacientes con tipo histológico endometriode, enfermedad positiva para receptores de estrógenos y/o progesterona o, en ausencia de determinación de receptores, aquellas pacientes con tumores bien-moderadamente diferenciados (grados I o II), pues aquellas con grado III sólo tienen un 25% de posibilidades de tener receptores positivos. El intervalo libre de enfermedad/progresión prolongado es otro factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal. Posibles candidatas también serían aquellas con enfermedad avanzada indolente, sin afectación visceral ni riesgo vital, o recidiva extrapélvica (pulmonar).

Por el contrario, pacientes con carcinoma endometrial avanzado G3, histología seroso-papilar o células claras, intervalo libre corto, enfermedad rápidamente progresiva, afectación visceral o riesgo vital, serían más idóneas para tratamiento quimioterápico (5).

En 1961, Kelley y Baker publicaron por primera vez datos sobre la eficacia de los progestágenos de síntesis en el carcinoma de endometrio avanzado (6).

El tratamiento hormonal de elección en primera línea son los progestágenos, con probabilidad de respuesta en el 15-25% de los casos y supervivencia media de 25 meses para las pacientes que responden, comparado con 6 meses para las pacientes sin respuesta al tratamiento hormonal. Aunque al inicio el esquema más empleado consistía en medroxiprogesterona acetato, 500 mg im 2 veces en semana, en la actualidad se emplean formulaciones orales:

- Medroxiprogesterona acetato, 200 mg/día, vía oral, o
- Megestrol acetato, 160 mg/día, vía oral.

El GOG realizó un estudio aleatorizado comparando 2 dosis diferentes orales de medroxiprogesterona acetato, 1.000 mg/día y 200 mg/día (GOG-81). Las respuestas fueron del 25% en las pacientes tratadas con 200 mg/día, frente al 15% de respuestas globales en las pacientes que recibieron 1.000 mg/día. La mediana de SLP para el grupo de 200 mg fue de 2,3 meses y para el grupo de 1.000 mg/día fue de 2,5 meses. Las medianas de SG fueron de 11,1 y 7 meses, respectivamente. La dosis de 200 mg/día es el tratamiento de elección (7). Las respuestas se producían sobre todo en pacientes con grado histológico bajo y niveles altos de receptores de progesterona.

El GOG realizó otro estudio con 800 mg/día de acetato de megestrol a pacientes con carcinoma endometrial avanzado o recurrente, alcanzando 24% de respuestas globales, similar a los regímenes de bajas dosis, por lo que los esquemas de dosis normales son los de elección (8).

Se han administrado también otras hormonas como el tamoxifeno (9, 10, 11), LH-RH agonistas, fulvestrant (12), etc., solas o en combinación, pero los trabajos publicados presentan casuísticas cortas y no mejoran los resultados de los progestágenos.

Moore y cols. realizaron metaanálisis de 8 estudios con tamoxifeno, informando una media de respuestas del 22% (13).

A partir de datos que sugerían que el tratamiento con tamoxifeno podía aumentar la expresión de los receptores de progesterona en las células tumorales, se comparó la administración de progestágenos asociada a tamoxifeno frente a progestágenos en monoterapia a la misma dosis. Sin embargo, los resultados no han mostrado ventaja de la terapia combinada (14).

La alternancia del tratamiento tamoxifeno y progestágenos pretende estimular la expresión del receptor de progesterona. El GOG, en su estudio 153, alternaba tamoxifeno con megestrol acetato, alcanzando 27% de respuestas objetivas, mediana de SLP de 2,7 meses y mediana de SG de 14 meses, ligeramente superior a lo obtenido con progestágenos en monoterapia (15).



Si una paciente responde al tratamiento inicial con progestágenos, es razonable emplear tamoxifeno en la recaída/progresión. Por el contrario, en pacientes refractarias a progestágenos las posibilidades de respuesta a tamoxifeno son menores (13).

Las respuestas que se obtienen con progestágenos tienen, de forma habitual, mayor duración que las obtenidas con quimioterapia. Ello, unido a su menor toxicidad, les hace el tratamiento de 1.ª línea ideal cuando la paciente reúne los requisitos lógicos antes comentados.

Los inhibidores de aromataasa reducen la producción de estrógenos en la mujer postmenopáusica, inhibiendo el paso de androstendiona a estrona en la grasa periférica y en los tejidos tumorales. Al tener efecto antiestrogénico, pueden tener eficacia antitumoral en el carcinoma de endometrio con receptores de estrógenos y/o progesterona, o con rasgos clínicos de hormonosensibilidad. El GOG realizó un estudio fase II con anastrozol en pacientes con carcinoma endometrial, alcanzando 9% de respuestas (16). Otro estudio con letrozol realizado en Canadá alcanzó 9,4% de respuestas objetivas (17).

Por tanto, tratamientos hormonales para el carcinoma endometrial avanzado "hormonosensible", bien en primera o segunda línea, podrían ser:

- Progestágenos
  - Medroxiprogesterona acetato (Farlutal®), 2 comprimidos de 100 mg/día.
  - Megestrol acetato (Borea®, Megefren®), 1 comprimido ó 1 sobre de 160 mg/día.
- Tamoxifeno, 20-40 mg/día.
- Tamoxifeno alternando megestrol acetato cada 3 semanas.
- Inhibidores de la aromataasa, anastrozol, letrozol o exemestano.

### **8.3. QUIMIOTERAPIA MÁS HORMONOTERAPIA**

Los datos que existen proceden de ensayos fase II y no son concluyentes.

Hasta la fecha, faltan estudios aleatorizados que apoyen la administración conjunta o secuencial de quimioterapia y hormonoterapia. Aunque la administración concurrente de quimioterapia y hormonoterapia no se aconseja, el empleo secuencial de hormonoterapia tras alcanzar respuesta favorable tras quimioterapia, es una opción lógica, buscando incrementar el intervalo libre de progresión.

### **8.4. FÁRMACOS FRENTE A DIANAS ESPECÍFICAS ASOCIADOS A HORMONOTERAPIA**

En el carcinoma de endometrio avanzado, PTEN suele estar inactivado, y por ello la vía del PI3K/Akt/mTOR se activa, favoreciendo la replicación celular y la angiogénesis. La inhibición de mTor sería una diana específica en el carcinoma endometrial. Inhibidores de mTor son la rapamicina y sus análogos como temsirolimus, everolimus, etc.

Un estudio aleatorizado realizado en 1.<sup>a</sup> línea comparó progestágenos frente a ridaforolimus, consiguiendo unas medianas de SLP de 1,9 m para el brazo con progestágenos, y 3,6 m para ridaforolimus, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,008$ ). La mediana de supervivencia global fue de 8,9 vs. 10 meses a favor del brazo experimental. Los porcentajes de respuesta y estabilizaciones tumorales fueron, para grupo control y experimental, respectivamente, 4,3/17% y 0,0/35%. Los resultados, aunque discretos, favorecen al inhibidor del mTOR (18).

Los inhibidores de mTOR pueden revertir la resistencia al tratamiento hormonal, por lo que la asociación de ambas vías tiene base lógica. En ASCO 2011 se presentó estudio fase 2 en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado y 1 línea de quimioterapia previa. El tratamiento, con los 2 fármacos orales consistía en letrozol 2,5 mg/día, y everolimus 10 mg/día. Incluyeron 28 pacientes, alcanzando 21% de respuestas objetivas: 1 RC, 3 RP y 4 estabilizaciones. El beneficio clínico (RC + RP + E)

fue del 42%, cuando con everolimus sólo era del 21%. La toxicidad destacable la habitual de everolimus. Esta combinación oral de 2 fármacos orales frente a dianas específicas es prometedora y requiere más estudios (19).

Otro estudio presentado en ASCO 2011 comparó la administración de temsirolimus 25 mg semanal iv frente a TEM 25 mg iv junto con acetato de megestrol 160 mg/24 h cada 3 semanas, alternando con tamoxifeno 20 mg/12 h cada tres semanas; la toxicidad asociada a este esquema de combinación fue excesiva con TVP/TEP en 7 de 22 pacientes, entre otras, por lo que este esquema resultó excesivamente tóxico para aconsejar su uso (20).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hogberg T, Rosemberg P, Kristensen G et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation  $\pm$  chemotherapy in early stage high risk endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):abst 5503.
2. de Palo G et al. A controlled clinical study of adjuvant medroxyprogesterone acetate therapy in pathologic stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion. *Proc ASCO* 1985;4:121.
3. von Minckwitz G, Kaufmann M, for the South West German Gynaecologic Oncology Group. Randomized trial on tamoxifen as adjuvant therapy in endometrial cancer. *Proc ASCO* 1996;15:282, abstr760.
4. Martin-Hirsh PL, Liford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Enr J Obstet and Gynecol* 1996;65(2):201-207.
5. Mendiola C, Poveda A, González A, Cassinello C. La Oncología Médica en el tratamiento de la enfermedad avanzada del carcinoma de endometrio. *Cienc Ginecol* 2001; 6:266-276.
6. Kelly RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961;264:216-222.

7. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744.
8. Lentz SS, Brady MF, Major FJ et al. High dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:357-361.
9. Swenerton KD, Shaw D, White GW et al. Treatment of advanced endometrial carcinoma with tamoxifen. *N Engl J Med* 1979;301:105.
10. Slavik M, Petty WM, Blessing JA et al. Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:809
11. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al. Tamoxifen in the treatment on the advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:4.
12. Covens AL, Filiaci V, Gersell D et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study 2011;120(2):185-8.
13. Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR et al. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: Current status and future directions. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1071-1088.
14. Witney CW, Brunetto VL, Zaino RJ et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;91:4-9.
15. Fiorica M, Brunetto VL, Hanjani P et al. Phase II trial of alternating course of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;91:10-14.
16. Rose PG, Brunetto VL, Vanle L et al. Phase II trial of anastrozol in advanced- recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:212-216.
17. Ma BB, Coza A, Eisenhauer E et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers-study of National Cancer Institute of Canadá. *Clinical Trials Group. Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:650
18. Oza AM, Poveda A, Clamp R et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus compared with progestins or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15s),abstr 5009.
19. Slomovitz BM, Brown J, Johnston TA et al. A phase 2 study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(s15):abstr 5012.
20. Fleming GF, Filiaci VL, Hanjani P et al. Hormone therapy plus temsirolimus for endometrial carcinoma (EC): Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:(suppl) abstr5014.

## **9. NUEVAS TERAPIAS FRENTE A DIANAS ESPECÍFICAS**

Almudena Martín Marino, Carmen González Paz  
y Miguel Ángel Lara Álvarez

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en el mundo occidental. La hormonoterapia y la quimioterapia juegan un papel fundamental en el tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada. Sin embargo, los resultados son desalentadores y la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio avanzado es inferior a un año.

Recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de este tipo de tumores han permitido el desarrollo de nuevas terapias. Las principales áreas de investigación se centran en agentes dirigidos contra vías específicas de transducción de señal intracelular implicadas en la proliferación, invasión y diseminación del cáncer de endometrio.

### **9.1. INHIBIDORES DE DIANA DE LA RAPAMICINA EN CÉLULAS DE MAMÍFERO**

PTEN es un importante gen supresor mutado en varios tipos de tumores. Codifica un lípido doble y la tirosinfosfatasa que regula la vía PI3K/Akt mediante la desfosforilación del lípido de la membrana plasmática, fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato (PI3), que da lugar a la forma inactivada PIP2. El principal papel de PTEN, relacionado con su actividad fos-

fatasa, es regular negativamente la vía PI3K/Akt, lo que resulta en la supervivencia celular. La mutación de PTEN está presente en el 50-80% de los carcinomas endometriales tipo I y en un 10% de los tipo II. La pérdida de función de PTEN tiene lugar en una etapa temprana de la carcinogénesis endometrial. Esta pérdida de función conlleva la activación de la vía de transducción de señal PI3K/Akt y mTOR, cuyo efecto principal es el aumento de la proliferación celular y la disminución de la apoptosis. La activación de mTOR proporciona la base científica para el desarrollo de los inhibidores de mTOR en los tumores con mutación de PTEN.

Los principales inhibidores en investigación son: temsirolimus, ridaforolimus y everolimus.

## 1. Temsirolimus

Un estudio fase II en mujeres con cáncer de endometrio avanzado o recurrente que no habían recibido quimioterapia informó una tasa de respuestas de 26% y una estabilización de la enfermedad del 63%, independientemente del estado mutacional de PTEN (1). En otro ensayo fase II llevado a cabo por NCI de Canadá en mujeres previamente tratadas, se obtuvo una respuesta parcial en dos (7,4%) y estabilización en doce (44%) (2). Estos prometedores resultados han impulsado la puesta en marcha de nuevos estudios en combinación con quimioterapia (carboplatino/paclitaxel), tratamiento hormonal (acetato de megestrol/tamoxifeno) y terapias biológicas (bevacizumab).

## 2. Ridaforolimus (deforolimus: AP23573)

Cuarenta y cinco mujeres tratadas previamente recibieron ridaforolimus a dosis de 12,5 mg/d intravenoso durante 5 días cada 2 semanas, con un porcentaje de control de la enfermedad del 35%, definido como respuestas completas, parciales y estabilización (3). Otro estudio fase II presentado en ASCO 2011 demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión del ridaforolimus frente a la hormonoterapia y a la quimioterapia en mujeres con enfermedad avanzada que habían recibido tratamiento previo (4).

### 3. Everolimus (RAD001)

Un ensayo fase II ha investigado la actividad del everolimus en mujeres con cáncer de endometrio de tipo endometrioides tratadas previamente. Veintiocho fueron evaluadas, 43% presentaron estabilización de la enfermedad tras 8 semanas de tratamiento y 21% mantuvieron la misma a las 20 semanas (5).

Estos resultados ponen de manifiesto la actividad de los inhibidores de mTOR en el cáncer de endometrio. Se están desarrollando nuevas estrategias que estudiarán el papel de estos agentes junto con la hormonoterapia y la quimioterapia.

## 9.2. INHIBIDORES DE PI3K

La activación aberrante de la vía PI3K/Akt se ha implicado en muchos tipos de neoplasias. La hiperactivación de la quinasa PI3 se observa en una 26-36% de los tumores de endometrio tipo I y en un 5-21% de los tumores tipo II. Es resultado de la inactivación de PTEN o de mutaciones producidas en la propia quinasa. Parece ser un factor predictivo de mal pronóstico. Ensayos fase I con inhibidores de PI3K han arrojado resultados prometedores. Se ha iniciado un estudio fase II para evaluar la eficacia y seguridad de BKM120 en segunda línea de tratamiento en la enfermedad avanzada. Se pretende determinar la posible correlación entre el estadio funcional de PTEN y PI3K y la respuesta al tratamiento (6).

## 9.3. AGENTES ANTIANGIÓGENICOS

La angiogénesis, estimada por la densidad de la microvasculatura intratumoral, es un factor crítico para el crecimiento tumoral y la diseminación de distintos tipos de tumores, incluyendo el cáncer de endometrio. Se ha observado un incremento gradual de la densidad de la microvasculatura a lo largo de todas las etapas del desarrollo del cáncer de endometrio. Diversas publicaciones han demostrado una correlación entre la sobreexpresión del receptor VEGF y el estadio clínico, el grado y el pronóstico en cáncer de endometrio.

## 1. Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión de todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) al receptor, inhibiendo así la angiogénesis. En el estudio fase II GOG-0229E, 56 mujeres previamente tratadas, recibieron bevacizumab a dosis de 15 mg/kg cada 21 días. La tasa de respuestas fue de 15,1%, con una respuesta completa y siete parciales. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,2 meses y la mediana de supervivencia global de 10,5 meses (7). Este estudio, en una segunda fase, evaluará el papel del antiangiogénico combinado con temsirolimus. El GOG también ha puesto en marcha otro ensayo fase II aleatorizado que compara tres ramas: carboplatino-paclitaxel-bevacizumab; carboplatino-ixabepilona-bevacizumab; carboplatino-paclitaxel-temsirolimus en primera línea de cáncer de endometrio estadios III-IVB o recurrente.

## 2. Factor de crecimiento del endotelio vascular-Trap

VEGF-Trap es una proteína de fusión recombinante formada por la unión del dominio extracelular del receptor VEGF y la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G (IgG1). Está dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) en todas sus formas, así como al VEGF-B, factor de crecimiento placentario (PlGF) y otros factores de crecimiento que parecen desempeñar un papel en la angiogénesis tumoral y en la inflamación. VEGF-Trap se une a estos ligandos con mayor afinidad que sus receptores naturales. El GOG-0229F pretende valorar la actividad de este antiangiogénico en términos de respuesta y supervivencia libre de progresión en mujeres con cáncer de endometrio persistente o recurrente previamente tratadas (6).

## 3. Sunitinib

Inhibidor oral multiquinasa VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR- $\alpha$  y  $\beta$ , c-Kit, FTLTR3. Bloquea, por tanto, las señales de transducción que intervienen en procesos de proliferación tumoral, angiogénesis y diseminación tumoral.

El ensayo fase II realizado por el consorcio PMH de California y Chicago incluía 34 pacientes con cáncer de endometrio metastásico o



recurrente tratadas con 50 mg de sunitinib diarios. De las 20 mujeres evaluables, tres alcanzaron una respuesta parcial (15%) y cinco estabilización de la enfermedad, con una duración de más de seis meses en cuatro de ellas. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 2,5 meses y la supervivencia global de 19 meses (8).

4. Otros agentes antiangiogénicos en investigación son brivanib (antagonista dual VEGFR-2/receptor-1 FGF), pazopanib (inhibidor tirosinquinasa VEGFR) y vandetanib (inhibidor selectivo tirosinquinasa EGFR y VEGFR-2).

### **9.4. INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO E INHIBIDORES DE LA FAMILIA HER**

Los receptores del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) pertenecen a una familia de cuatro receptores tirosinquinasa cuya activación promueve la proliferación y la supervivencia celular. EGFR está expresado en el endometrio normal y sobreexpresado en el cáncer de endometrio hasta en el 60-80% de los casos, donde se asocia con un estadio avanzado y un pobre pronóstico. Antagonistas de EGFR comprenden dos grupos: pequeñas moléculas inhibitoras tirosinquinasa (erlotinib, gefitinib y lapatinib) y el anticuerpo monoclonal cetuximab.

#### **1. Erlotinib**

El papel del erlotinib en cáncer de endometrio avanzado ha sido investigado en un estudio fase II del NCIC; 32 de las 34 pacientes reclutadas fueron evaluables para respuesta. Se objetivaron cuatro respuestas parciales (12,5%) con una duración de 2 a 36 meses. Quince pacientes presentaron estabilización de la enfermedad con una duración de 3,7 meses. El análisis molecular no identificó una correlación entre la respuesta y la mutación o amplificación del gen de EGFR (9).

#### **2. Gefitinib**

El único estudio llevado a cabo hasta el momento con gefitinib es el GOG-0229C. De las 26 mujeres evaluadas, cuatro presentaron una

supervivencia libre de progresión por encima de los 6 meses, una alcanzó una respuesta completa y siete consiguieron estabilización de la enfermedad (10). Estudios *in vitro* e *in vivo* parecen demostrar una actividad sinérgica en combinación con la quimioterapia.

### 3. Lapatinib

El ensayo fase II GOG-0229D ha reclutado a 31 mujeres con cáncer de endometrio avanzado que han recibido lapatinib a dosis de 1.500 mg/día continuo. Los objetivos primarios del estudio son la supervivencia libre de progresión a 6 meses y la seguridad. Hasta el momento no se han comunicado los resultados.

### 4. Cetuximab

Estudios preclínicos *in vivo* e *in vitro* han puesto de manifiesto la actividad del cetuximab en el cáncer de endometrio. El MD Anderson ha completado recientemente un ensayo fase II con cetuximab en monoterapia en mujeres con recidiva o progresión de cáncer de endometrio tras, al menos, una línea previa de quimioterapia.

### 4. Trastuzumab

La sobreexpresión de HER2/neu está presente en 10-30% de los tumores de endometrio tipo I y en 40-80% de tumores tipo II. Parece asociarse con un estadio más avanzado, una mayor invasión miometrial y una menor supervivencia. Aunque la sobreexpresión de HER2 constituye una base racional para el uso de trastuzumab en este tipo de tumores, este anticuerpo en monoterapia no demostró una actividad significativa en el estudio GOG-181B (11).

## 9.5. IMATINIB

Imatinib es un inhibidor tirosinquinasa que inhibe BCR-ABL, el factor de células troncales (FCT), c-Kit y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). De esta manera, inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales. Estas quinasas, principal-

mente BCR-ABL y PDGFR, están sobreexpresadas tanto en el carcinoma de endometrio de tipo endometriode como serosopapilar (12). La clínica MD Anderson tiene abierto un ensayo fases I-II que investiga la combinación de imatinib y paclitaxel en carcinoma uterino seroso papilar estadios IIIC, IV o recurrente que expresen c-Kit, PDGFR o ABL. Previsto el cierre del mismo en diciembre de 2012.

### 9.6. INHIBIDORES DE LA POLI-ADP RIBOSA POLIMERASA (PARP)

Las PARP son una familia de 17 proteínas intranucleares involucradas en la escisión de bases y de nucleótidos y, por tanto, fundamentales en la reparación y estabilización de la cadena simple del ADN. La inhibición de PARP implica que las roturas de cadena simple del ADN no son reparadas. En consecuencia, cuando la cadena simple llega a la hebra de replicación, convierte una rotura de cadena simple en una de doble cadena, siendo entonces imprescindible el mecanismo de reparación de recombinación homóloga. Mutaciones en PTEN conducen a una transmisión aberrante de señales intracelulares e impide la reparación de la doble cadena de ADN mediante la recombinación homóloga y, por tanto, sensibiliza a las células a los inhibidores de PARP. Datos preclínicos han mostrado una correlación entre la sensibilidad *in vitro* a la inhibición de PARP y el estado mutacional de PTEN en líneas celulares de cáncer de endometrio (6).

### 9.7. ENTEROTOXINA DE *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*

Mediante análisis de microarrays de nucleótidos se ha demostrado que los genes que codifican las proteínas de unión claudín-3 y claudín-4 están altamente expresadas en los carcinomas de endometrio de tipo serosopapilar y de células claras. Estas proteínas actúan como receptores epiteliales para la enterotoxina del *Clostridium perfringens*, lo que puede desencadenar la lisis de las células que sobreexpresan claudín-3 y 4, a través de un incremento en la permeabilidad de la membrana y la pérdida del equilibrio osmótico. En un estudio preclínico se observó que todos los carcinomas serosopapilares, incluidos aquellos con resistencia a la quimioterapia *in vivo*, eran altamente sensibles a la muerte celular mediada

por la enterotoxina de *Clostridium perfringens in vitro*, mientras que las células normales no lo eran (12, 13).

## 9.8. INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DEL CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 2 (FGFR2)

Mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 del factor del crecimiento de fibroblastos se han encontrado en un 12-16% de carcinomas de endometrio, principalmente en el subtipo endometriode. Estudios en modelos animales han demostrado que la administración oral de los inhibidores de FGFR impide la proliferación de las células tumorales con activación aberrante de FGFR2. Se están investigando diversos agentes que actúan como inhibidores de FGFR como PD173074, SU5402 y AZD2171. Este último se vislumbra como el más prometedor (13).

## CONCLUSIONES

Los estudios presentados en este capítulo abren la puerta a una nueva etapa en el tratamiento del cáncer de endometrio. Los ensayos en marcha permitirán definir el papel de estos nuevos agentes y su integración con la terapia tradicional. Es necesario continuar avanzando en el conocimiento de la patogénesis molecular de esta enfermedad, con el fin de identificar marcadores biológicos que permitan la individualización del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oza AM, Elit L, Biagni J et al. Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3003.

## 9. Nuevas terapias frente a dianas específicas

2. Oza AM, Elit L, Provencher D. A phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer previously treated with chemotherapy: NCIC CTG IND 160b. *J Clin Oncol* 2008;26:5516.
3. Colombo N, McMeekin S, Schwartz P et al. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl18S):5516.
4. Oza AM, Poveda A, Clamp AR et al. A randomized phase II (RP2) trial of ridaforolimus (R) compared with progestin (P) or chemotherapy (C) in female adult patients with advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:(suppl;abstr 5009).
5. Slomovitz B, Lu K, Johnston T et al. A phase II study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010;116: 5415-5419.
6. Tsoref D, Oza AM et al. Recent advances in systemic therapy for advanced endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):494-500.
7. Aghajanian C, Sill MW, Darcy K et al. A phase II evaluation of bevacizumab in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer. A gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5531.
8. Correa R, Mackay H, Hirte H et al. A phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic endometrial carcinoma: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2010;28:5038.
9. Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008;26:4319-4325.
10. Leslie KK, Sill MW, Darcy KM et al. Efficacy and safety of gefitinib and potential prognostic value of soluble EGFR, EGFR mutations, and tumor markers in Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent of recurrent endometrial cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl15S):A-e16542.
11. Fleming G, Sill M, Darcy K et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2 positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:15-20.
12. Gaducci A, Cosio S, Genazzani AR et al. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: Hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58 (3):242-256.
13. Zagouri F, Bozas G, Kafantari E et al. Endometrial cancer: What is new in adjuvant and molecularly targeted therapy?. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:749579. Epub 2010 Feb 2.

## 10. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Nuria Romero Laorden, Judith Albareda Landívar  
y Jesús García-Donas Jiménez

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente, habiéndose incrementado su incidencia global en los países desarrollados en los últimos años.

El pronóstico de estos tumores viene determinado principalmente por el estadio y el grado histológico, siendo la supervivencia a 5 años del 90% para estadios IA, en torno a 75% para estadios I-II, del 50% para estadios III y menor del 25% para estadios IV, de acuerdo con la última clasificación FIGO/AJCC 2010 (tabla 1).

El riesgo de recidiva global en el cáncer de endometrio se sitúa en torno al 13%, siendo mayor en los tres primeros años del diagnóstico (68-100%) y en aquellas mujeres con criterios de alto riesgo, que se definen en función de los siguientes factores pronósticos (1):

**Tabla 1**

### **ESTADIFICACIÓN FIGO/AJCC 2010 Y DATOS DE SUPERVIVENCIA EXTRAÍDOS DE SEER DATABASE PARA PACIENTES TRATADOS ENTRE 1988-2006 (Obstet Gynecol 2010;116:1141)**

Estadio		T	N	M	Supervivencia
I (cuerpo uterino)	IA	T1a (<50% miometrio)	N0	M0	91
	IB	T1b (>50% miometrio)	N0	M0	78
II (cérvix)		T2	N0	M0	74
III	IIIA	T3a (serosa)	N0	M0	56
	IIIB	T3b (vagina/parametrio)	N0	M0	36
	IIIC1	T1-T3	N1	M0	57
	IIIC2	T1-T3	N2 (para Ao)	M0	49
IV	IVA	T4 (vejiga/recto)	Cualquier N	M0	22
	IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	21

- Edad mayor de 60 años.
- Histología no endometriode, no hormono-dependiente (carcinomas serosos o células claras).
- Grado histológico (G3 con cualquier grado de invasión miometrial, G2 con invasión de más de la mitad del endometrio).
- Tamaño tumoral >2 cm.
- Invasión miometrial.
- Afectación del espacio linfovascular.
- Extensión extrauterina.

## 10.1. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Teniendo en cuenta que las pacientes de bajo riesgo presentan una recurrencia inferior al 5% sin necesidad de tratamiento adyuvante, será esencial clasificarlas en categorías que nos permitan objetivar qué mujeres serán las que se beneficien más de un seguimiento intensivo (2) (tabla II).

Así podemos clasificar a las pacientes en 3 grandes grupos pronósticos que predicen el riesgo de recurrencia:

**Tabla II**  
**GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA PARA ESTADIOS INICIALES**

Bajo riesgo	IA G1-2
Riesgo intermedio	IA G3
	IB G1-2
	II G1-2
Alto riesgo	IIB G3
	II G3
	Cualquier tumor con histología no endometriode

- Bajo riesgo: tumores diferenciados (G1) confinados al endometrio (IA), de histología endometriode (IA).
- Medio riesgo: tumores indiferenciados confinados al endometrio o tumores G1-G2 con invasión de miometrio o cuello uterino (IB-II).
- Alto riesgo: tumores indiferenciados, o invasión de anejos, órganos pélvicos/a distancia (III-IV), o cualquier estadio con histología serosa o de células claras.

## 10.2. PATRONES DE RECURRENCIA

La mayoría de las recurrencias en las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio se presentan en los tres primeros años tras el tratamiento. El lugar de recaída más habitual es a nivel local (cúpula vaginal, pelvis) y es menos frecuente en mujeres que han recibido tratamiento adyuvante con radioterapia (3, 4).

La extensión a la cavidad peritoneal representa una cuarta parte de todas las recaídas, y los factores de riesgo específicos para esta afectación fueron recogidos en una serie de 599 mujeres con cáncer de endometrio tratadas en la Clínica Mayo. En este análisis se objetivaron como datos de mal pronóstico en estadios precoces (I-III) la histología no endometriode, la citología peritoneal positiva, la existencia de invasión cervical y la afectación ganglionar (5).

El 60% de las recurrencias aparecen a distancia, siendo los lugares más frecuentes hígado y pulmón, y éstas no disminuyen con la administración de radioterapia adyuvante.

Las recurrencias son sintomáticas en un 70% de los casos. La aparición de sangrado vaginal, dolor abdominal, tos persistente o pérdida de peso inexplicable son síntomas que nos deben poner en alerta.



### 10.3. SEGUIMIENTO

Acerca del seguimiento de las pacientes con cáncer de endometrio, no existe a día de hoy evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados que apoye y describa cuál debe ser el patrón de las revisiones, así como tampoco está demostrado que el seguimiento de estas pacientes se relacione con un aumento en su supervivencia.

A pesar de ello, lo que sí nos permite el seguimiento es detectar de forma precoz un número significativo de recidivas locales en vagina y pelvis, que pueden ser subsidiarias de tratamientos con finalidad curativa, o bien que logren intervalos libres de enfermedad más prolongados que mejoren la calidad de vida de nuestras pacientes (5, 6).

Las recomendaciones actuales se fundamentan, por tanto, en la individualización de las intervenciones en función de las características de cada paciente, guiándonos en base a los factores pronósticos descritos con anterioridad.

En un metaanálisis del 2006 en el que se recogen 16 estudios retrospectivos sobre el seguimiento de pacientes con cáncer de endometrio asintomáticas, se analiza la sensibilidad de las pruebas complementarias en el diagnóstico de la recidiva: examen físico (5-33%), citología vaginal (0-4%) y radiografía de tórax (0-14%) 3,8. Por lo que desde el punto de vista coste-efectividad, el examen físico es el que acumula más evidencia a su favor. También se postula que los programas de seguimiento podrían tener cierto beneficio psicológico sobre las pacientes, aunque a día de hoy no existen estudios que avalen esta teoría.

Mediante la revisión de las guías clínicas National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el Gynecology Cancer Disease Group, así como la literatura médica más relevante sobre el tema (7-11), hemos extraído unas recomendaciones generales que exponemos a continuación:

## CÁNCER DE ENDOMETRIO DE BAJO RIESGO

En los dos primeros años, revisión semestral; hasta el quinto año, anual, incluyendo:

- **Exploración física:** valoración de la pelvis con visualización de la cúpula vaginal y tacto vaginal  $\pm$  rectal. No existe evidencia científica de que la realización de la citología de la cúpula vaginal sea útil en el diagnóstico de la recidiva.
- **Analítica completa:** sin CA125
- **Otras pruebas:** (Rx tórax, TC...) en función de clínica y hallazgos clínicos.

A partir del quinto año, control clínico habitual.

## CÁNCER DE ENDOMETRIO DE RIESGO INTERMEDIO O ALTO

En los dos primeros años, cada 3-6 meses; hasta el quinto año, cada 6-12 meses, incluyendo:

- **Exploración física:** valoración de la pelvis con visualización de la cúpula vaginal y tacto vaginal  $\pm$  rectal.
- **Analítica completa:** incluir CA125 en estadios avanzados o histología no endometriode.
- **Otras pruebas:** (radiografía de tórax, TC...) deben individualizarse en función del caso, dado que este grupo pronóstico engloba situaciones y estadios muy diversos. Se indicarán siempre que haya sospecha clínica de recidiva.

A partir del quinto año, control clínico habitual.

## CONCLUSIONES

El seguimiento en las pacientes con cáncer de endometrio diagnosticadas en estadios iniciales debe adecuarse a la categoría de riesgo y las recomendaciones planteadas en este capítulo pretenden aportar unas indicaciones mínimas recomendables, sin olvidar que se debe individualizar en cada caso.

Dado el alto porcentaje de recaídas sintomáticas, es importante instruir a la paciente sobre los signos de alarma que puedan indicar la presencia de recidiva, por los que deba solicitar una valoración fuera de las visitas programadas.

La realización de estudios aleatorizados prospectivos en este campo será necesaria para adquirir la evidencia suficiente sobre los tiempos de seguimiento y estudios complementarios a realizar, mejorando la calidad de nuestra práctica clínica diaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chan JK, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008;15>:112(10):2202-10.
2. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-9.
3. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 Mar;92(3):744-51.
4. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
5. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003;89:236.

## 10. Seguimiento del cáncer de endometrio

6. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):281-7.
7. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(6):985-92.
8. Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006;107:71-6.
9. Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004; Sep-Oct;14(5):931-7.
10. Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;May-Jun;15(3):413-9.
11. MM. Baekelandt I & M. Castiglione. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20 (Supplement 4): iv29-iv31.

## **ANEXO 1**

### **Sistema GRADE para la asignación de evidencia científica (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)**

#### **IA Fuerte recomendación. Evidencia alta calidad**

Los beneficios claramente superan los riesgos.

Evidencia soportada por estudios randomizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios.

Fuerte recomendación. Puede aplicarse en la mayoría de pacientes y circunstancias sin reserva.

#### **IB Fuerte recomendación. Evidencia moderada**

Los beneficios claramente superan los riesgos.

Evidencia soportada por estudios aleatorizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio.

Fuerte recomendación. Aplicable en la mayoría de pacientes.

#### **I C. Fuerte recomendación. Evidencia baja**

Los beneficios parecen superar los riesgos.

Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o estudios aleatorizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta.

Recomendación relativamente fuerte. Puede modificarse cuando haya evidencia de más calidad.

## **2 A. Débil recomendación. Evidencia alta**

Beneficios equilibrados con los riesgos y costes.

Evidencia soportada por estudios aleatorizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios.

Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser válidas en función del paciente.

## **2. B. Débil recomendación. Evidencia moderada**

Beneficios equilibrados con los riesgos y costes, con cierta incertidumbre en la estimación de los mismos.

Evidencia soportada por estudios aleatorizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio.

Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser de elección.

## **2 C. Débil recomendación. Evidencia baja**

Incertidumbre clara en la estimación del equilibrio entre beneficios y riesgos/costes.

Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o estudios aleatorizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta.

Muy débil recomendación. Otras alternativas son igualmente válidas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
- Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-841.