

TUMORES MALIGNOS DEL CUERPO UTERINO

A. EPITELIALES: CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Epidemiología. Etiopatogenia. Factores de riesgo

El carcinoma de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados, con una incidencia de 25/100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 4.4/100.000 mujeres. En nuestro país no existen estadísticas oficiales, pero se considera que es el segundo cáncer ginecológico más frecuente luego del cáncer de cuello uterino. Representa aproximadamente el 6% de todos los tumores malignos en la mujer, con un riesgo a lo largo de la vida de 2.8%. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 61 años, siendo el 75% de las pacientes post-menopáusicas y solo un 7,5% menor de 45 años. Es una entidad con altos índices de curación debido a: 1) el 70% de los casos está confinado al útero al momento del diagnóstico; 2) es posible identificar lesiones preinvasivas; y 3) la sintomatología (metrorragia) es precoz.

La etiología del cáncer de endometrio continúa siendo desconocida. Sin embargo, se pueden identificar al menos 2 mecanismos etiopatogénicos que determinan dos tipos diferentes de carcinoma de endometrio, clasificados por Bokhman teniendo en cuenta características epidemiológicas, clínicas, endócrinas y anatomopatológicas: el **Tipo I**, que se desarrolla sobre un endometrio hiperplásico, y el **Tipo II** que generalmente lo hace sobre un endometrio atrófico. El **Tipo I** es el más común (80%) y reconoce un estado previo de hiperestrogenismo que condiciona una hiperplasia endometrial sobre la cual actuaría un carcinógeno aún desconocido.

Este estado hiperestrogénico (endógeno o exógeno) está determinado por una serie de factores de riesgo, tales como la obesidad, nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía, diabetes y la estrógenoterapia sin oposición progestacional (ver cuadro 1). Las pacientes que pertenecen a este grupo etiopatogénico tienden a presentar con mayor frecuencia lesiones preinvasivas (hiperplasia atípica) y carcinomas de tipo histológico adenocarcinoma endometroide bien o semidiferenciados (grados 1 y 2) y en estadios tempranos, todo lo cual condiciona un mejor pronóstico. Las pacientes con tumores del **Tipo II** se presentan habitualmente con tumores de tipos histológicos seroso, células claras, o carcinomas poco diferenciados (grado 3) y en estadios más avanzados, por lo que constituyen un grupo de peor pronóstico. Estas lesiones generalmente coexisten con áreas de endometrio atrófico y no guardan relación con un estado hiperestrogénico, desconociéndose hasta el momento factores de riesgo para este grupo.

Cuadro 1. Factores de riesgo para cáncer de endometrio

Factor	Riesgo relativo
Nuliparidad	2.0
Diabetes	2.8
Hipertensión	1.5
Obesidad	3.0-10.0
Menopausia tardía	2.4
Menometrorragia premenopáusica	4.0
Estrogenoterapia sin oposición	9.5
Hiperplasia adenomatosa atípica	29.0
Tamoxifeno	3.3*

*Solo demostrado en mujeres > 50

Esta clasificación dual se utiliza en la actualidad junto con otros criterios que definen riesgo de recurrencia para definir la indicación de tratamiento adyuvante. No obstante, en los últimos años, empezó a tomar fuerza la clasificación molecular del CE, basada en las características genómicas de los tumores. La misma fue publicada en el año 2013 por el grupo del Cancer Genome Atlas (TCGA). A nivel molecular, aunque algunas mutaciones específicas son más comunes en un tipo que en el otro, existe una superposición sustancial de alteraciones genéticas entre los tumores tipo I y tipo II. Además, existe heterogeneidad dentro de cada uno de estos grupos, lo cual explica muchos casos de tumores clasificados como tipo I que supone un pronóstico más favorable, muestre un comportamiento adverso, y viceversa.

Las mutaciones del PIK3CA, que se encuentran en aproximadamente el 52% de los tumores endometrioides, también están presentes en hasta el 42% de los carcinomas serosos. Las mutaciones del TP53, que están presentes en aproximadamente el 75% de los serosos, también se encuentran en hasta el 12% de los endometrioides. Además, como fue mencionado, dentro de cada uno de los tipos de Bokhman, existe una gran variabilidad genética.

El grupo del Cancer Genome Atlas (TCGA) utilizó la tecnología de secuenciación y array en tejido fresco, clasificando al CE en 4 grupos, teniendo en cuenta tipos de mutaciones, carga mutacional, aberraciones de número de copia y estado de inestabilidad de microsatélites.

- 1) **Tumores POLE (Ultramutados) (~5%):** caracterizados por mutaciones dominio exonucleasa de la polimerasa ϵ (POLE), que conduce a errores en la replicación del ADN, resultando en una muy alta carga mutacional, con mutaciones en PTEN, PIK3R1, PIK3CA, FBXW7 y KRAS. El 15-22% de los endometrioides grado 3 pertenece a este grupo. Los CE con este fenotipo presentaron un pronóstico significativamente mejor que el resto de los grupos.
- 2) **Tumores endometrioides con inestabilidad de microsatélites (Hipermutados) (~25%):** presentan inestabilidad de microsatélites, la mayoría debido a la metilación del promotor MLH1. Presentan alta carga mutacional, pocas aberraciones en el número de copias, y mutaciones en KRAS y PTEN. Los casos por metilación MLH1 mostraron una tendencia a una menor sobrevida libre de progresión.
- 3) **Tumores con bajo número de copias (Endometroide) (~40%):** este grupo comprende la mayoría de los tumores endometrioides grado 1 y 2, y algunos grados 3. Presentan baja carga mutacional, bajo número de copias, frecuentes mutaciones CTNNB1 (β -catenina). La mutación SOX17 es exclusiva de este grupo y bloquea la inhibición del SOX sobre la vía de la β -catenina. Estas mutaciones están asociadas con un pronóstico intermedio.
- 4) **Tumores con alto número de copias (seroso-like) (~30%):** incluye la mayoría de los serosos y el 25% de los endometrioides grado 3. Estos tumores se caracterizan por extensas aberraciones en el número de copias y baja carga mutacional, mutaciones recurrentes en TP53, FBXW7 y

PPP2R1A, mutaciones infrecuentes de PTEN y KRAS, y una rápida progresión e invasión con mal pronóstico.

El siguiente gráfico esquematiza las diferencias de sobrevida libre de progresión según el tipo molecular⁵.

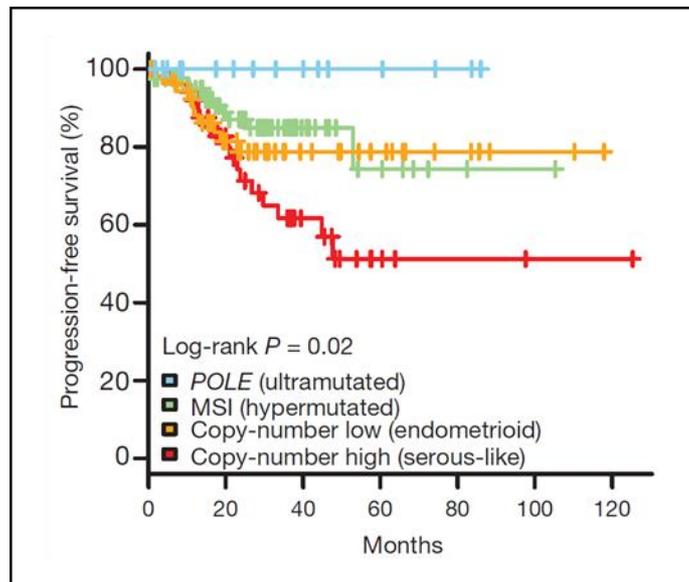


Fig. 1. Sobrevida libre de progresión según el tipo molecular

El estudio TCGA mostró que los tumores de tipo endometriode con P53 mutada comparten un mismo perfil genómico y comportamiento biológico con los carcinomas serosos y, por lo tanto, podrían beneficiarse de los enfoques de tratamiento adyuvante utilizados para estos últimos. Por el contrario, la evaluación de las mutaciones POLE en los tumores endometrioides de alto grado podría recategorizar a un subgrupo de pacientes con tumores considerados de alto riesgo, como tumores de bajo riesgo, evitando así la necesidad de realizar tratamientos adyuvantes. Los grupos moleculares presentan un valor pronóstico independiente, y su capacidad de definir pronóstico mejora aún más al integrarlos con las variables clínico-patológicas pronósticas existentes, tales como la

invasión linfovascular y el estadio. Los datos parecen ser particularmente sólidos para las mujeres con CE que actualmente conocemos como "de riesgo intermedio alto" y pueden mejorar la capacidad de pronóstico en pacientes con CE de "alto riesgo".

Una forma más sencilla y menos costosa que la utilización de secuenciación y "arrays" en tejido fresco es realizar en tejido en parafina fijado en formol técnica de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de las proteínas de reparación del ADN (técnica demostrada ser altamente concordante con la detección de inestabilidad de microsatélites por PCR) y el estado de la P53 (como subrogante del número de copias, ya que estado de la P53 reproducía las curvas de supervivencia de los grupos alto/bajo número de copias), y PCR para las mutaciones en POLE.

Así se identificaron cuatro grupos que, si bien no eran idénticos a los propuestos por TCGA, reproducían las curvas de supervivencia, manteniendo así su valor pronóstico.

Estos son:

- 1) Tumores con déficit en las proteínas de reparación del ADN/mismatch repair-deficient (MMR-D)
- 2) Tumores POLE-mutados (POLE-EDM)
- 3) Tumores P53 aberrante (P53 abn)
- 4) Tumores P53 *wild-type* (P53 wt)

Por lo antedicho, un intento de acercarnos a la clasificación molecular es que en el Instituto Roffo solicitamos estudiar mediante inmunohistoquímica en las piezas de CE las proteínas de reparación de ADN (MMR: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y p53. La realización de PCR para identificar las mutaciones de la POLE es una técnica más costosa, poco disponible en la mayoría de los centros.

HERENCIA

(Ver apartado)

Un apartado especial lo constituyen los carcinomas de endometrio familiares. Si bien no se han identificado genes específicamente relacionados con el cáncer de endometrio, un metaanálisis demostró un incremento significativo del riesgo en mujeres con historia familiar de cáncer de endometrio en un familiar de primer grado. El riesgo acumulado a los 70 años de padecer cáncer de endometrio en pacientes con historia familiar es de 3.1% vs. 1.4% en aquellas sin antecedentes familiares.

Síndrome de Lynch. Las mujeres con síndrome de Lynch (cáncer colo-rectal no polipoide hereditario) tienen mayor riesgo de padecer carcinoma de ovario, colon y endometrio, entre otros tumores. El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con este síndrome a lo largo de su vida es del 27 al 71%. Por otro lado, suele diagnosticarse a menor edad (mediana 46 a 54 años) que el cáncer de endometrio esporádico. La mayoría de los carcinomas de endometrio vinculados al síndrome de Lynch son de histología endometroide y se diagnostican en estadios tempranos.

BRCA. Existe alguna evidencia que sugiere que las mujeres portadoras de la mutación del BRCA1 tienen mayor riesgo de carcinoma de endometrio (RR 2.65, 95% CI 1.69-4.16), pero no está claro si esta asociación se da únicamente en pacientes que están recibiendo tamoxifeno. Existen algunos reportes de un incremento del riesgo de carcinoma seroso papilares en pacientes portadoras de BRCA. No obstante, dado que la evidencia disponible no es concluyente y no está claro el costo/beneficio, no se recomienda la

determinación rutinaria de BRCA1 en pacientes con cáncer de endometrio.

Tamoxifeno y cáncer de endometrio. Está demostrado el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en pacientes postmenopáusicas usuarias de tamoxifeno. En un metaanálisis de dos estudios randomizados que incluyeron un total de 20.000 mujeres que recibieron tamoxifeno por 5 o más años para prevención del cáncer de mama, el riesgo fue de 2.6% vs. 0.8% en las que recibieron placebo (RR 3.32, 95% CI 1.95-5.67) en mujeres mayores de 50 años, pero no en las menores de 50. En términos generales, el riesgo de cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno en mujeres mayores de 50 años es de 2/1.000 por año de uso, y persiste elevado aún después de discontinuarlo. Los carcinomas de endometrio tamoxifeno inducidos son generalmente de tipo endometroide y bien o semidiferenciados. Debido al elevado porcentaje de falsos positivos que se traducen en un elevado número de procedimientos invasivos innecesarios, no se recomienda el seguimiento con ecografía de las pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno. Se debe informar a la paciente sobre el aumento del riesgo, la relación riesgo/beneficio del uso de tamoxifeno y resaltar las pautas de alarma que conduzcan a una rápida consulta.

LESIONES PRE-INVASORAS: HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

La hiperplasia endometrial es una entidad definida histológicamente como un aumento en la celularidad y en el número y tamaño de las glándulas con o sin atipias citológicas. Se las puede clasificar en 3 grupos:

1) Hiperplasia simple o quística, caracterizada por un endometrio engrosado con dilatación quística de las glándulas, las cuales se encuentran en mayor número y aumentadas de tamaño, con un estroma de mayor densidad celular, pero sin atipias citológicas. El riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio en este grupo es mínimo (1%).

2) Hiperplasia compleja o adenomatosa sin atipia, donde el incremento en el número y tamaño glandular es tal, que casi no hay estroma entre las glándulas, determinando el fenómeno de espalda con espalda (back-to-back) característico de esta variante, así como también la presencia de papilas intraluminales. El riesgo de transformación maligna es de aproximadamente el 3%.

3) Hiperplasia atípica (simple o compleja), a las características anteriores se le agregan atipias citológicas. El riesgo de progresión a un carcinoma de endometrio varía de un 8%, en la atipia simple, a un 29% en la compleja.

TIPOS HISTOLOGICOS

La clasificación histológica más utilizada y adoptada en el Instituto Ángel Roffo es la propuesta por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos (S.I.P.G.) (*ver cuadro 2*). La diferenciación histológica se expresa en grados. Así los carcinomas bien diferenciados corresponden al grado 1, los semidiferenciados al grado 2 y los poco diferenciados al grado 3. Si un tumor se compone de 2 o más tipos celulares, y éstos representan un 30% o más del mismo, se lo clasifica como mixto (ej. carcinoma adenoescamoso).

Cuadro 2. Carcinoma de endometrio. Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (S.I.P.G.)

- 1) Carcinoma endometroide
 - a) Papilar
 - b) Secretor
 - c) Células ciliadas
 - d) Adenocarcinoma con diferenciación escamosa (adenoacantoma)
- 2) Carcinoma mucinoso
- 3) Carcinoma seroso papilar
- 4) Carcinoma de células claras
- 5) Carcinoma indiferenciado/desdiferenciado
- 6) Carcinosarcoma
- 7) Carcinoma adenoescamoso
- 8) Carcinoma metastásico

Presentación clínica. Métodos diagnósticos

El sangrado vaginal es el síntoma más frecuente (90%) del cáncer de endometrio y aparece, por lo general, en etapas tempranas de su evolución. Otros síntomas menos frecuentes son el flujo maloliente (generalmente en estadios avanzados) o en “lavado de carnes” y el dolor pelviano vago o impreciso. Es excepcional el debut con una metástasis a distancia.

El método clásico para el diagnóstico del carcinoma de endometrio es la dilatación y legrado biopsico fraccionado bajo anestesia general, que no sólo permite obtener material para estudio histológico, sino que también posibilita un adecuado examen pelviano vaginal y rectal. Se ha propuesto que la citología por aspiración endometrial en consultorio puede reemplazar al legrado fraccionado ya que, según algunos autores, ésta permite obtener

muestras adecuadas en hasta un 85% de los casos, sin necesidad de someter a la paciente a una anestesia general. En nuestra experiencia, el legrado aspirativo (VABRA) es un método útil en pacientes con orificio cervical interno complaciente, ya que su principal limitación consiste en franquear el mismo sin necesidad de dilatación instrumental; pero debido al elevado porcentaje de falsos negativos (15-30%), no lo consideramos útil para confirmar el diagnóstico, aunque podría tener un rol en el screening de pacientes asintomáticas con riesgo aumentado. La ecografía transvaginal es un método complementario útil ya que tiene una alta sensibilidad y una aceptable especificidad, siendo particularmente empleado en nuestra Institución en aquellas pacientes con sintomatología dudosa de metrorragia a fin de determinar cuál se someterá a toma de biopsia y cuál se controlará. El punto de corte de grosor endometrial que empleamos para decidir una u otra conducta es de 5 mm. Sin embargo, ante un cuadro persistente comprobado de metrorragia de la postmenopausia, la biopsia es mandatoria, independientemente del resultado de la ecografía.

De estar disponible, la biopsia dirigida bajo es el método de elección para la confirmación del diagnóstico debido a sus ventajas sobre el legrado fraccionado.

Una vez confirmado el diagnóstico, la paciente debe ser sometida a un cuidadoso examen físico general, particularmente de los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares con punción aspirativa de cualquier hallazgo sospechoso. Se realizarán, además, estudios complementarios que deben incluir una radiografía o tomografía computada (TAC) de tórax, laboratorio (incluido hepatograma) y, de ser posible, una resonancia nuclear magnética (RMN) o una TAC de abdomen y pelvis con contraste. La RMN permite determinar con

mejor precisión que la TAC la profundidad de invasión miometrial y el compromiso cervical, lo que resulta muy útil para planificar la estrategia quirúrgica en el preoperatorio. La cistoscopia y la rectosigmoideoscopia se solicitan sólo en caso de sospecha clínica de invasión de estos órganos. El CA 125 puede hallarse elevado en pacientes con enfermedad extrauterina (80-90%), pero no se aconseja su dosaje de rutina. Existe evidencia de que la Tomografía por emisión de Positrones (PET) sería superior a la TAC y la RMN en la determinación de metástasis ganglionares y hematógenas. En la actualidad, nuestra institución está llevando a cabo un protocolo de investigación prospectivo sobre el uso de PET en la evaluación ganglionar preoperatoria de pacientes con cáncer de endometrio, cuyos resultados se esperan para el 2025. Hasta tanto, no recomendamos el uso rutinario de PET en la evaluación prequirúrgica de pacientes con cáncer de endometrio.

Estadificación. Tratamiento quirúrgico

Hasta el año 1988 el carcinoma de endometrio se estadificaba clínicamente, basándose en el legrado fraccionado, la histerometría y los estudios complementarios. A partir de 1988 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), considerando los reportes del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) de los Estados Unidos, estableció que la estadificación debe basarse en los hallazgos quirúrgicos y de la pieza operatoria. Aspectos histológicos tales como la profundidad de invasión miometrial, la extensión al estroma cervical, el compromiso de los anexos y las metástasis ganglionares influyen en la estadificación, y solo pueden obtenerse a partir de la exploración quirúrgica. En 2009, la estadificación quirúrgica de la FIGO sufrió su última modificación.

Cuadro 3. Estadificación Quirúrgica del Cáncer de Endometrio (FIGO 2009)

Estadio I (sobrevivida a 5 años: 75-100%)

Tumor limitado al cuerpo uterino

IA: Limitado al endometrio o invasión miometrial < 50%

IB: Invasión miometrial igual o > 50%

Estadio II* (sobrevivida a 5 años: hasta 60%)

Tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero (los resultados del legrado fraccionado no influyen en el estadio).

Estadio III (sobrevivida a 5 años: hasta 50%)

Diseminación local y/o regional del tumor.

IIIA: Invasión de la serosa uterina y/o anexos (la citología peritoneal positiva debe ser reportada en forma separada sin cambiar el estadio).

IIIB: Metástasis vaginal y/o parametrial.

IIIC: Metástasis en ganglios pelvianos y/o para-aórticos.

C1: Metástasis en ganglios pelvianos.

C2: Metástasis en ganglios para-aórticos con/sin ganglios pélvicos positivos.

Estadio IV (sobrevivida a 5 años: hasta 20%)

Metástasis a distancia o compromiso de órganos pelvianos vecinos.

IVA: Invasión de mucosa vesical o rectal.

IVB: Metástasis a distancia incluyendo la localización intra-abdominal (excluyendo peritoneo pelviano y anexos) o ganglios inguinales.

**El compromiso epitelial del endocérvix debe ser considerado como E I*

La cirugía de estadificación debe incluir los siguientes ítems: 1) lavado peritoneal con muestra para citología (como mínimo 3 muestras); 2) examen de la cavidad abdominopelviana y retroperitoneal, con biopsia de cualquier hallazgo sospechoso); 3) evaluación ganglionar (ver apartado a continuación); 4) anexohisterectomía total extrafascial (Tipo I de Piver). En pacientes con extensión tumoral al cuello uterino, solamente se indica la histerectomía radical si se requiere la extirpación parametrial para lograr márgenes oncológicos.

Si durante la laparotomía de estadificación se comprobara la presencia de enfermedad extrauterina intraperitoneal, deberá realizarse el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una cito-reducción completa (R0).

En casos de enfermedad limitada al útero en los que no se haya realizado previamente la biopsia de ganglio centinela, una vez extirpado el útero, éste debe ser abierto en el quirófano e inspeccionado por el equipo quirúrgico en busca de extensión macroscópica a cuello uterino y/o invasión miometrial. Un meta-análisis que incluyó 16 publicaciones reportó que la sensibilidad y especificidad de la evaluación macroscópica intra-operatoria de la profundidad de invasión miometrial fue del 75% y 92%

respectivamente. En consecuencia, en un equipo con experiencia no es necesario el examen por congelación por un patólogo en la mayoría de los casos; pero si no se cuenta con la suficiente experiencia, es recomendable su asistencia. De presentar algún factor uterino de riesgo como > 50% de invasión miometrial, extensión a cuello uterino o tamaño tumoral > 2cm, debe realizarse la linfadenectomía sistemática pelviana, dejando a criterio del cirujano la decisión también de realizar o no la linfadenectomía lumboaórtica.

En cuanto a la vía de abordaje, de todos los cánceres ginecológicos, el CE es el mejor candidato para el abordaje laparoscópico/robótico. En efecto, alrededor de un 60% de la morbilidad de la cirugía de estadificación se debe a la laparotomía y sus complicaciones (absceso de pared, seromas, evisceración y eventración), que pueden ser evitadas con el abordaje miniinvasivo. Por otro lado, un equipo entrenado en cirugía laparoscópica de avanzada puede realizar una adecuada estadificación y un adecuado tratamiento quirúrgico por esta vía.

Evaluación ganglionar

El riesgo de diseminación ganglionar varía considerablemente según la profundidad de invasión miometrial y el grado histológico. En general, 10-15% de las pacientes tendrán compromiso ganglionar de inicio. Factores como tipos histológicos de alto riesgo, alto grado de diferenciación tumoral y profundidad de invasión miometrial mayor a un 50% aumentan el riesgo de metástasis linfáticas, impactando negativamente en la sobrevida.

En tumores bien diferenciados y superficiales (profundidad de invasión <50%), el riesgo de metástasis ganglionares es del 3-5%,

pero en tumores poco diferenciados y que infiltran más del 50% del miometrio, puede ser de hasta el 20%.

La comprobación del estado ganglionar mediante la linfadenectomía forma parte de la estadificación FIGO, cumpliendo un rol en la planificación del tratamiento adyuvante. Sin embargo, a pesar de su claro valor pronóstico, no existe evidencia concluyente que demuestre un rol terapéutico de la linfadenectomía de rutina. En los últimos años, se han planteado controversias en términos de costo beneficio sobre este procedimiento, teniendo en cuenta que no está exento de morbilidad (la misma oscila entre un 3-38%, incluyendo linfedema de miembros inferiores, injuria vascular y formación de linfocelos).

En los estadios iniciales (70-80% de las pacientes con CE) dos estudios prospectivos randomizados (el estudio ASTEC y otro publicado por Beneditti-Panici) no encontraron diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global en pacientes a los que se les había realizado “linfadenectomía pelviana sistemática” vs aquellos “sin linfadenectomía” en estadios tempranos; pero sí evidenciaron mayor tasa de complicaciones en el grupo de “linfadenectomía pelviana sistemática”. Ambos concluyeron en no recomendar la investigación quirúrgica ganglionar en estadios iniciales de la enfermedad, e indicar los tratamientos adyuvantes basándose en factores de riesgo uterinos, disminuyendo de esa manera la morbilidad. Por el contrario, el SEER propone que el conocimiento del *status* ganglionar disminuye la indicación de radioterapia adyuvante, impactando positivamente en la calidad de vida. En caso de pacientes con CE de alto riesgo o con invasión miometrial mayor a un 50%, la incidencia de metástasis ganglionares aumenta y existe consenso en conocer el *status* ganglionar. Sin

embargo, hasta un 80% de estas pacientes tendrán ganglios linfáticos negativos, siendo sometidas innecesariamente a un procedimiento de linfadenectomía sistemática.

Por otro lado, algunos centros sólo recomiendan el muestreo ganglionar (*sampling*), mientras que otros se limitan a la palpación retroperitoneal y la extirpación únicamente de las adenomegalias. Sin embargo, estas conductas pueden llevar a una sub-estadificación y al consiguiente sub-tratamiento de estas pacientes.

Es así que en los últimos años los cirujanos se encontraron frente al dilema de realizar linfadenectomía sistemática y planificar un tratamiento adyuvante a medida para cada paciente vs no realizar linfadenectomía, evitando la morbilidad asociada y ajustar el tratamiento adyuvante a factores de riesgo uterinos y clínicos. Así es como surge el estudio del ganglio centinela en CE como una solución intermedia entre realizar linfadenectomía sistemática y la omisión del estudio ganglionar en pacientes con enfermedad limitada al útero (estadíos I-II)

La mayor dificultad de la técnica de GC radica en que al ser un útero un órgano central, tiene múltiples sitios de drenaje, siendo compleja la identificación del GC. La mayoría de los centros opta por realizar la inyección del trazador a utilizar (colorante azul, coloide radioactivo Tc99 y/o verde de indocianina) a nivel del cuello uterino (inyección superficial y profunda) dado que se asocia a una mayor tasa de detección en comparación a los otros sitios de inyección. Las tasas de detección global oscilan entre el 62-100%, pero la detección bilateral (que es la importante a tener en cuenta) varía entre un 35-100%. Esta variabilidad está directamente relacionada con el trazador utilizado, siendo notablemente superiores el verde de indocianina y el Tc99 sobre el azul patente, azul de metileno o

isosulfan. Cabe aclarar que de no identificar un GC de un lado, debe realizarse la linfadenectomía sistemática pelviana ipsilateral correspondiente. Un beneficio adicional que aporta la técnica del ganglio centinela es la posibilidad de un mejor estudio anatomopatológico del factor ganglionar. Dado que son menos los ganglios para estudiar, es posible realizar sobre los ganglios técnicas de IHQ (*Ultrastaging*) permitiendo la detección de enfermedad ganglionar de bajo volumen: micrometástasis (“MMTS” tamaño 0.2-2mm) y células tumorales aisladas (“CTA” < 0.2mm). En un estudio multicéntrico del 2011 (SENTI-ENDO) el 50% de los ganglios centinelas positivos correspondieron a MMTS o CTA, que no hubiesen sido diagnosticados con estudios histológicos habituales. Su correcto diagnóstico generaría un *upstaging* en el 10% de las pacientes de bajo riesgo y un 15% en los pacientes de riesgo intermedio. El mayor estudio institucional llevado a cabo por el Sloan-Kettering Memorial identificó mediante *ultrastaging* un 4.5% de MMTS o CTA en un total de 508 pacientes. Si bien no existe todavía un protocolo uniforme en cuanto a cómo realizar el *ultrastaging* en CE (número y tamaño de cortes de ganglio), ni tampoco existe suficiente evidencia sobre el impacto clínico del compromiso ganglionar de bajo volumen, es un área de interés creciente.

A pesar de que aún no es considerado un estándar de cuidado, la biopsia de ganglio centinela está comenzando a utilizarse en la mayoría de los centros especializados en oncología. Actualmente en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, se está llevando a cabo un protocolo de evaluación de la técnica de ganglio centinela en CE, cuya finalización se estima para el año 2025.

Situaciones especiales

I-Tipos histológicos de alto riesgo

Representan un 10- 20% de todos los carcinomas de endometrio e incluyen los siguientes tipos histológicos: adenocarcinomas indiferenciados, de células claras, seroso papilar y carcinosarcoma. En este tipo de tumores no se ha logrado identificar con precisión un precursor histológico ni factores de riesgo epidemiológico, excepto algunos reportes que asocian la mutación del BRCA1 con el carcinoma seroso papilar. Los carcinomas no endometrioides tienen una mayor tendencia a diagnosticarse en estadios más avanzados (50-70% estadios III y IV) que los endometrioides, y su comportamiento biológico es más agresivo, con una mayor propensión a presentar invasión linfocascular y diseminación linfática, intraperitoneal y extra-abdominal que los endometrioides, por lo que se los considera como de alto riesgo. Por ejemplo, el 50-70% de los carcinomas serosos papilares están diseminados fuera del útero al momento del diagnóstico; la tasa de metástasis ganglionares varía entre el 35 y el 50% y la de diseminación peritoneal entre el 35 y el 45%. Incluso las pacientes cuyo tumor presenta un componente seroso papilar de tan solo el 10% tienen un alto riesgo de diseminación extrauterina. La sobrevida específica a 5 años para el carcinoma seroso papilar y el de células claras es del 55% y 68% respectivamente. Aún en pacientes con carcinoma seroso papilar o de células claras adecuadamente estadificadas, con ganglios negativos y estadio I, la sobrevida a 5 años oscila entre el 60 y el 70%, contra más del 90% en los endometrioides.

El carcinosarcoma (anteriormente llamado tumor mulleriano mixto maligno) es un carcinoma metaplásico compuesto por elementos epiteliales y sarcomatosos que se originan en un único clon maligno.

Antiguamente clasificado dentro de los sarcomas uterinos, en la actualidad se lo considera una variante de alto riesgo del carcinoma de endometrio ya que presenta características epidemiológicas, histogenéticas, factores de riesgo y un comportamiento clínico más propios de éste que de los sarcomas.

Se trata de tumores raros, que representan menos del 5% de todos los tumores malignos uterinos, con una incidencia de 1- 4/100.000 mujeres. La edad mediana de aparición es de 65 años y es 2 veces más frecuente en la población negra. Los carcinosarcomas reconocen los mismos factores de riesgo que los carcinomas de endometrio, y la sintomatología es similar. Sin embargo, por ser una variante más agresiva, hasta el 10% se presentan con metástasis y hasta un 60% con enfermedad extrauterina al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histopatológico, el componente sarcomatoso puede ser homólogo, si representa tejidos naturales del útero (sarcoma endometrial, leiomiomasarcoma o indiferenciado) o heterólogo, si representa tejidos no naturales del útero (rabdomiomasarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, etc.). La evaluación preoperatoria es similar a la del carcinoma de endometrio, pero es imperativa la realización de una TAC de tórax dada la frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico. El carcinosarcoma se estadifica quirúrgicamente siguiendo los mismos lineamientos y la misma clasificación que los carcinomas de endometrio (FIGO 2009), y su tratamiento quirúrgico es el mismo que para los carcinomas de endometrio de alto riesgo.

El objetivo del tratamiento quirúrgico de los tipos histológicos de alto riesgo consiste en lograr una citoreducción completa (R0), ya que la cantidad de enfermedad residual postoperatoria es el mayor predictor de sobrevida. Por lo tanto, se recomienda realizar una

anexohisterectomía total con evaluación ganglionar (sea biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pelviana y lumboaórtica) y omentectomía, biopsia de todo hallazgo sospechoso y se debe reseca toda masa tumoral extrauterina para lograr una citorreducción completa.

II-Pacientes inoperables

Dado que el carcinoma de endometrio se presenta usualmente en pacientes mayores y con comorbilidades (obesidad mórbida, enfermedad cardiovascular, diabetes), no es infrecuente que surjan contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico. En estos casos, la paciente debe ser estadificada acorde a las normas de la estadificación clínica de la FIGO del año 1971: biopsia fraccionada (legrado o histeroscopia), histerometría, examen bajo anestesia, cistoscopia, rectosigmoideoscopia, RMN de abdomen y pelvis con gadolinio y TAC de tórax. Si la paciente es estadificada en estadios I y II (FIGO 1971), el tratamiento elegido es la radioterapia (externa en pelvis más braquiterapia vaginal). En casos seleccionados debe considerarse el tratamiento sistémico, particularmente en los tipos histológicos de mal pronóstico.

III-Pacientes con deseo de fertilidad

Con el advenimiento de las técnicas de fertilización asistida, un número cada vez mayor de mujeres jóvenes e infértiles son sometidas a biopsias de endometrio como parte de su evaluación pretratamiento. Esto ha traído como consecuencia un incremento en el diagnóstico de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas y con deseo de paridad, lo que ha llevado al desarrollo de tratamientos conservadores no quirúrgicos para casos muy

seleccionados de pacientes con esta neoplasia. Las condiciones que debe reunir una paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio para ser considerada candidata a un manejo conservador son: 1) posibilidad de recibir una técnica de fertilización asistida en el corto plazo; 2) tipo histológico endometroide G1; 3) RMN que descarte infiltración miometrial y/o extensión a cuello uterino; 4) ausencia de contraindicaciones para recibir progestágenos. Se debe advertir a la paciente que existe un riesgo del 15-30% de que la enfermedad sea más agresiva que lo que la biopsia y los estudios de imágenes sugieren, y que existe el riesgo de que la enfermedad progrese a pesar del tratamiento médico. Un metaanálisis de 45 estudios que incluyeron un total de 391 pacientes tratadas en forma conservadora reportó una tasa de remisión completa del 78% con una media de tiempo de respuesta de 6 meses, una tasa de embarazo del 36% y una tasa de recurrencia del 25%.

Si bien existen diversas modalidades de tratamiento conservador (dispositivos intrauterinos, agonistas GnRH), preferimos el uso de acetato de megestrol en dosis de 160 mg/día durante un mínimo de 3 y un máximo de 6 meses. La respuesta se monitorea mensualmente con ecografía transvaginal o RMN y biopsia a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Al finalizar el mismo se debe confirmar la remisión completa mediante biopsia, la que debe repetirse cada 3-6 meses durante el tiempo que dure el seguimiento. Una vez completado el deseo de paridad, le recomendamos a la paciente una histerectomía total, aún en aquellos casos en los que hubo una remisión completa.

Tratamiento adyuvante [ver cuadros 4, 5 y 6]

1. Enfermedad limitada al útero (E I y II)

Luego de la cirugía de estadificación correctamente realizada, los datos patológicos permitirán determinar los factores de riesgo y así seleccionar la terapia adyuvante para la enfermedad confinada al útero.

Radioterapia adyuvante

El uso de radioterapia (RT) postoperatorio es controvertido; la mayor evidencia científica disponible proviene de estudios retrospectivos. Se dispone de solo 3 estudios controlados (Aalders y col, Keys y col y Creutzberg y col). Estas experiencias son coincidentes en remarcar que la RT (pelviana o vaginal) reduce significativamente la recurrencia local pero no afecta la sobrevida. Keys y col (GOG 99) reportan, además, un subgrupo de pacientes denominado “riesgo intermedio/alto”, compuesto por pacientes de 70 años con tumores poco diferenciados, infiltración linfocelular e infiltración de 1/3 externo del miometrio, en el que se demostró un beneficio en sobrevida con el uso de RT pelvina postoperatoria.

En un intento de optimizar y estandarizar el tratamiento adyuvante, las pacientes se han clasificado en grupos de riesgo:

- ***Bajo riesgo***: Tumores limitados al endometrio o con infiltración de miometrio de hasta 50% (E Ia) G1 o G2 tienen un excelente pronóstico con tratamiento quirúrgico exclusivo, con menos de 1% de riesgo de compromiso ganglionar y una sobrevida de 100% a 5 años, por lo que no se recomienda tratamiento adyuvante.

- **Riesgo intermedio:** Pacientes con tumores que infiltran el miometrio más de un 50% (E Ib) G1 o G2 y los que se extienden al cuello uterino (E II) tienen un mayor riesgo de recurrencia local y la RT permite obtener un mayor control local. En este grupo la RT vaginal demostró similar eficacia a la RT pelviana, reduciendo la recurrencia vaginal de un 10-15% al 1-2%, pero con menor morbilidad, siendo entonces la modalidad de elección que empleamos en el Instituto Roffo. La presencia aislada de G3 o invasión vasco-linfática sin otro factor de riesgo asociado mantiene la indicación de braquiterapia vaginal exclusiva. La presencia de 2 o más factores de riesgo requiere la combinación de RT pelviana y vaginal. El E II sin factores de riesgo asociados se trata sólo con braquiterapia vaginal postoperatoria, mientras que cuando se asocia a uno o más factores de riesgo (G3, infiltración miometrial profunda, invasión linfovascular, edad > 60 años, tamaño tumoral >2cm) se agrega RT pelviana.
- **Riesgo intermedio alto:** Los E I y II con 2 o más factores de riesgo (edad > 60 años, invasión miometrial > 50%, G3, invasión linfovascular, tamaño tumoral > 2cm) se consideran de **riesgo intermedio alto** y deben recibir RT adyuvante pelviana y vaginal.

2. Enfermedad extrauterina (E III y IV)

La presencia de enfermedad extrauterina (E III y IV) se considera de **alto riesgo per se** y en todos los casos se indica tratamiento adyuvante, ya sea RT, quimioterapia o una combinación de las dos.

a) Radioterapia

El compromiso anexial exclusivo (E IIIA) representa menos del 20 % y, si bien la información sobre adyuvancia en estos casos es muy

limitada, se considera razonable adicionar RT pelviana y vaginal. El compromiso vaginal y/o parametrial (E IIIB) debe ser tratado con radioterapia externa junto a quimioterapia radio sensibilizante (+/- braquiterapia, según respuesta) con la finalidad de esterilizar el componente vaginal y/o parametrial, posteriormente se hace cirugía. Las pacientes con metástasis ganglionares (E IIIC) se tratan con RT pelviana y vaginal con una sobrevida a 5 años del 60-70%. Las pacientes con metástasis ganglionares para-aórticas constituyen el grupo de mayor riesgo y deben recibir RT vaginal y pelviana con extensión a región para aórtica, logrando una sobrevida a 5 años del 40%. El E IVA (vejiga o recto) debe ser tratado exclusivamente con RT pelviana ya que el uso de braquiterapia vaginal puede ocasionar fístulas. La diseminación intraperitoneal es una eventualidad poco frecuente y la información que se dispone sobre su enfoque terapéutico es escasa. En nuestro Instituto estos pacientes se tratan primero con cirugía de citorreducción, seguida de RT pelviana y vaginal. La quimiorradiación concurrente en estos casos es una opción que se encuentra en etapa de investigación clínica, pero podría transformarse en estándar a corto plazo.

Procedimiento Radioterapia

Braquiterapia

* Cúpula Vaginal: Utilice el cilindro vaginal que mejor se adapte a la bóveda vaginal remanente (2,5–3,5 cm). Prescribir a los 2/3 superiores del manguito vaginal. Considere la planificación con TAC; si no está disponible planificar con placas ortogonales. Recomendamos prescribir la dosis a la superficie vaginal porque representa la Dmax del tejido normal. Sin embargo, algunas

instituciones prescriben 0,5 cm. En el Instituto Roffo el Fraccionamiento son 6 gy / 4 fr

*Braquiterapia para el útero intacto: Utilice el aplicador Martinez-Y o una combinación de tándem y Cilindro +/- catéteres intersticiales. Considere la guía ecográfica y la braquiterapia guiada por imágenes en 3D. Dosis prescripción 7 gy /4fr

*Braquiterapia HDR sola Estadios tempranos:

Prescripción :10,5 Gy x 3, 6 Gy x 5, 4 Gy x 6 en superficie vaginal.

Radioterapia externa

*Radioterapia pelviana y/o campo extendido 3D o IMRT Dt 45-50,4 gy. Si se cuenta con técnicas de IGRT escalar dosis en adenopatías irresecables hasta 65 Gy (secuenciales) o 54 Gy / 25 fx con refuerzo boost integrado (SIB).

b) Quimioterapia

El rol de la quimioterapia adyuvante se focaliza en el grupo de alto riesgo. Siendo importante hay que considerar que es un grupo heterogéneo en términos pronósticos, con tasas de sobrevida del 30 al 70%.

En el 2017 se dieron a conocer los resultados del PORTEC 3, estudio fase 3 de adyuvancia con QT/RT versus RT sola en pacientes de alto riesgo. Incluyó pacientes con EIB con G3 y/o invasión vaso linfática positiva, EII, EIII e histologías no endometrioides como seroso o células claras. Recibieron tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino 50 mg/ m² durante la radioterapia (semana 1 y 4) seguido por 4 ciclos de carboplatino AUC x5 y paclitaxel 175 mg/ m² o radioterapia sola con dosis de 48.6 Gy.

Los resultados publicados en 2019, luego de una mediana de seguimiento de 72.6 meses, demuestran que para los pacientes de alto riesgo la combinación de QT/RT comparado a la RT sola mejora significativamente la sobrevida global (SG) (81,4% vs 76,1% HR 0.70 p0,0 34) y la sobrevida libre de recaída (PFS) a 5 años (76,5% vs 69% % HR 0.70 p0, 016).

En el análisis de subgrupo se observa que el estadio III y la histología serosa, de mayor riesgo de recurrencia, presentan un mayor beneficio a favor del tratamiento de quimio radioterapia. Sin embargo, en los estadios I y II el beneficio absoluto fue pequeño, de 2% en SG y 4% en SLE a favor del tratamiento combinado. Estos resultados refuerzan los datos del GOG 249, que incluyó solo E I y EII, sin diferencias en los resultados entre las dos ramas de tratamiento (QT/RT vs RT sola).

En el 2017 se presentaron los resultados del GOG 258, fase III de 813 pacientes con EIII y EIVA de cáncer de endometrio con cirugía de *debulking* óptima y enfermedad residual menor a 2 cm, que realizaron tratamiento con cisplatino más RT seguido de carboplatino paclitaxel por 4 ciclos versus carboplatino paclitaxel por 6 ciclos.

Los resultados del estudio encuentran que la modalidad combinada no mejora la sobrevida libre de recaída comparado a la quimioterapia sola, si bien reduce la recaída vaginal, pelviana y para aortica. Este trial demuestra el fuerte efecto de la radioterapia en la recurrencia local y regional.

Por lo expuesto, consideramos que el tratamiento de QT/RT combinado es un estándar de cuidado para el cáncer de endometrio de alto riesgo (EIII, EIVA, histología seroso o células claras a partir de EIB), teniendo en cuenta el beneficio y la toxicidad aceptable comparado con la radioterapia sola.

El análisis molecular del PORTEC 3 sugiere que hay beneficio del tratamiento de quimio- radioterapia en el grupo de pacientes con cáncer de endometrio P53 mutado y no se advierten diferencias, en las dos ramas de tratamiento, en el grupo de MMR deficientes o POLE mutados.

La clasificación molecular tiene un fuerte valor pronóstico en el grupo de alto riesgo, por lo que debería ser incorporado en la estratificación de riesgo.

Lo hasta aquí expuesto se resume en los cuadros 4 y 5; figuras 2 y 3.

En el carcinosarcoma, el esquema de adyuvancia basado en ifosfamida y paclitaxel es el régimen establecido a partir de un estudio fase III que demostró aumento de sobrevida global comparativamente a cisplatino ifosfamida, régimen previamente usado. Los resultados del protocolo GOG 150 demostraron que la QT con ifosfamida y paclitaxel es superior a la irradiación abdominal total en términos de sobrevida

En la actualidad el esquema de carboplatino paclitaxel es un régimen útil y menos toxico que demostró actividad antitumoral en carcinosarcoma en estudios fase II y fase III (PORTEC3) .

Cuadro 4. Grupos de riesgo en Cáncer de Endometrio

	CARACTERISTICAS
RIESGO BAJO	E IA BAJO GRADO
RIESGO INTERMEDIO	E IA ALTO GRADO E IB BAJO GRADO E IA No endometroide
RIESGO INTERMEDIO ALTO	E I + IVL E IB ALTO GRADO, +/- IVL E II +/- factores de riesgo
RIESGO ALTO	E III - IVA sin enfermedad residual E IB - IVA no endometroide, sin enfermedad residual
ENFERMEDAD AVANZADA METASTASICA	E Ivb (peritoneal) E Ivb (a distancia)

Cuadro 5. Factores de riesgo en Cáncer de Endometrio Endometroide

- Tumores > a 2 cm
- Edad > a 60 años
- Profundidad de invasión miometrial > 50%
- IVL
- Hallazgo a nivel ganglionar de Células tumorales aisladas o micro metástasis.
- Compromiso de estroma cervical
- Estadíos avanzados (III – IV)
- Tipo histológico G3

Cuadro 6. Tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio

	CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO ADYUVANTE
RIESGO BAJO***	E I A G1 - 2	AHT	NO
RIESGO INTERMEDIO	E I A G3	AHT	BRAQUITERAP IA
E INTERMEDIO/ ALTO***	E I B G1 – 2 E I B G3 y/o invasión de espacio vascular y/o edad > 60 y/o	AHT AHT AHT	BRAQUITERAP IA BRAQUITERAP IA BRAQUITERAP IA + RT PELVIANA

	tamaño tumoral > 2cm E II (s/fact. riesgo) E II (c/fact. riesgo)	PIVER III* o AHT simple	BRAQUITERAP IA +RT PELVIANA
RIESGO ALTO	EIB G3 y/o IVL p53 mutada E III a E III b E III c E IV a	AHT AHT AHT	QT/RT (ext y braquiterapia) + quimioterapia sistémica QT/RT ext (+/- Bqt, según respuesta) – Luego cirugía y completa quimioterapia sistémica QT (ext y braquiterapia) QT + RT (pelvis y vagina**) + quimioterapia sistémica

RIESGO ALTO	E IV b (peritoneal)	CITORREDUCCIÓN N	Quimioterapia sistémica + QT/RT (ext y braquiterapia)
	E IV b (distancia)		QT sistémica (QT/ Hormonal) y RT según síntomas

* La anexo-histerectomía radical tipo Piver III solo está indicada cuando el compromiso cervical no permite márgenes oncológicos con la anexo-histerectomía tipo Piver I.

** En caso de compromiso vesical o rectal (E IVA) no se realiza RT vaginal.

*** En casos de estadificación incompleta, se indica Braquiterapia y Radioterapia externa

RECURRENCIA

Eventualmente, entre 5-35% de las pacientes tratadas por un carcinoma de endometrio experimentarán una recurrencia, y aproximadamente el 70% de ellas lo hará dentro de los 3 años post-tratamiento. Los principales sitios de recurrencia son la cúpula vaginal, la pelvis, la cavidad abdominal y el pulmón. Alrededor de un 70% de las recurrencias son sintomáticas al momento del diagnóstico, pero es importante destacar que no existe diferencia en

la sobrevida en pacientes con recurrencias sintomáticas vs aquellas con recurrencias asintomáticas.

El tratamiento de la recurrencia dependerá fundamentalmente de tres factores: 1) localización de la recurrencia - vaginal, pelviana, abdominal o sistémica-; 2) si la paciente recibió o no radioterapia previa, y 3) el performance status.

a) Recurrencia vaginal aislada

1. Sin radioterapia previa. Las pacientes con recurrencia vaginal aislada que no recibieron RT adyuvante post-operatoria deben ser tratadas con RT externa en pelvis y braquiterapia vaginal. De este modo, se obtienen tasas de respuesta completa elevadas (87%) y cifras de sobrevida a 5 años del 53 al 75%. El GOG 238 evalúa el agregado de cisplatino 40 mg/m² semanal asociado a RT en cáncer de endometrio recurrente.

2. Con radioterapia previa. La recurrencia vaginal aislada es infrecuente (2%) en pacientes que han recibido RT adyuvante post-operatoria. En estos casos, el tratamiento más adecuado es la cirugía. Sin embargo, las pacientes candidatas a tratamiento quirúrgico deben ser cuidadosamente seleccionadas. El tratamiento quirúrgico consiste en la resección del tumor con márgenes oncológicos. Esto a veces puede lograrse con una colpectomía en casos de recidivas de hasta 2 cm que comprometen el tercio superior de la vagina, pero en tumores de mayor tamaño o que comprometen los dos tercios distales de la vagina es mandatorio realizar una exenteración pelviana anterior, posterior o completa. Es muy importante destacar que este tipo de cirugía es de excepción y sólo debe indicarse si la paciente tiene un performance status que le

permita tolerar el procedimiento, si se ha descartado la presencia de enfermedad pelviana o a distancia, si el equipo quirúrgico considera que es técnicamente posible la extirpación total del tumor con márgenes oncológicos y si la paciente acepta los elevados riesgos de morbilidad operatoria y las secuelas funcionales de este tipo de procedimientos. Nunca será redundante recalcar que la exenteración pelviana **NO** es un procedimiento paliativo, sino que solamente debe ser empleado con intención curativa. Las tasas de sobrevida a 5 años reportadas en la literatura para los procedimientos exenterativos son del 14-50%.

b) Recurrencia limitada a la pelvis

1. Sin radioterapia previa. Las pacientes con recurrencia limitada a la pelvis (con o sin compromiso vaginal) y que no recibieron RT adyuvante post-operatoria serán tratadas con RT externa en pelvis y braquiterapia vaginal.

2. Con radioterapia previa. Las pacientes con recidiva pelviana exclusiva que ya hayan recibido RT adyuvante para el tratamiento de su tumor primario pueden ser candidatas a cirugía con los mismos lineamientos y condiciones expuestos en el apartado de recurrencia vaginal aislada con RT previa. Estas pacientes deben recibir tratamiento sistémico post cirugía. Es de destacar que este grupo de pacientes es de muy mal pronóstico, con sobrevida a 5 años no mayor al 20%.

c) Recurrencia abdominal

La recurrencia abdominal aislada es un evento poco frecuente (2% en nuestra experiencia) en el cáncer de endometrio, siendo más común su asociación con metástasis ganglionares o hematógenas.

La recurrencia abdominal puede ser solo peritoneal o comprometer el hígado y/o el bazo. En caso de compromiso peritoneal exclusivo, la opción de elección es la cirugía de citorreducción seguida de tratamiento sistémico. En los casos de metástasis esplénica está indicada la esplenectomía. Las metástasis hepáticas deben ser evaluadas en conjunto con especialistas en cirugía hepática para considerar su resecabilidad y, en ese caso, formar un equipo quirúrgico multidisciplinario. En todos los casos, la cirugía debe ser seguida de tratamiento sistémico.

d) Recurrencia sistémica

-Tratamiento Hormonal

La terapia hormonal fue evaluada en adenocarcinoma endometroide, no así en otras histologías como serosos o células claras. Los principales predictores de respuesta a esta terapia son: histología bien diferenciada, expresión de receptores hormonales, intervalo libre de enfermedad prolongado y ubicación extrapelviana, particularmente pulmonar.

La terapéutica puede incluir agentes progestágenos (acetato de medroxiprogesterona 200 mg/día), tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol). Globalmente la tasa de respuesta oscila entre 9 y 55%. No hay suficiente información que determine ventajas en sobrevida global a la terapia hormonal en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente. Por tanto, la decisión del tipo de tratamiento hormonal debería ser individualizada con el intento de paliar la enfermedad.

La evaluación del estado de los receptores hormonales puede variar del tumor primario a la metástasis. Siempre es conveniente biopsiar la recaída.

-Tratamiento Citostático

En pacientes con enfermedad sintomática, histología de alto grado, gran carga tumoral o que han progresado luego de un tratamiento hormonal, el tratamiento de elección es la QT. El GOG 177 evaluó cisplatino + doxorubicina vs cisplatino + doxorubicina + paclitaxel. La ventaja en sobrevida global fue superior en la rama del triplete en comparación con el doblete (15 vs 12 m), pero a expensas de mayor toxicidad neurológica. El GOG 209 comparó carboplatino + paclitaxel vs. cisplatino + doxorubicina + paclitaxel con el agregado de factores estimulantes de colonias, con similares resultados al estudio anterior en tasa de respuesta, sobrevida y toxicidad. Por tanto, se puede concluir que carboplatino + paclitaxel es el régimen recomendado, con menor toxicidad y tasas de respuesta 40-60% y sobrevida de 13 a 29 meses.

La QT con agentes únicos se indica en aquellas pacientes que han progresado o tienen contraindicación para un esquema combinado de quimioterapia, con tasas de respuesta del 20-30%. Los agentes citostáticos que se pueden utilizar son paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, doxorubicina liposomal, topotecan y docetaxel.

La tasa de respuesta es de 21 – 36% en primera línea y 4 – 27% en segunda línea.

En pacientes con largo intervalo libre de platino, se puede considerar reintroducir el platino.

La MSI (inestabilidad microsatelital), es un biomarcador de respuesta a la terapia anti PDL1 en cáncer de endometrio. La expresión sola de PDL1 parece ser menos robusta que MSI como biomarcador independiente de respuesta a Pembrolizumab.

En pacientes con deficiencia en MMR (mismatch repair) se observó sensibilidad a tratamientos con anti PDL1. FDA aprobó Pembrolizumab en pacientes metastásicos con deficiencia de MMR o inestabilidad microsatélite alta, que progresaron a tratamientos previos y no hay terapia alternativa.

La combinación de Pembrolizumab y Lenvatinib puede ser considerada en segunda línea de cáncer de endometrio con estabilidad de MMR (KEYNOTE 775). Se aconseja iniciar con lenvatinib 16 mg /día, escalar a 20 mg según tolerancia, asociado a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400

Por lo expuesto será necesario testear la proteína de MMR o la inestabilidad micro satélite en la recurrencia de cáncer de endometrio.

Seguimiento post-tratamiento

Una vez completado el tratamiento, las pacientes son seguidas cada tres meses hasta los dos años, luego cada seis meses hasta los cinco años y a partir de allí, anualmente. El seguimiento consiste en la realización de un examen ginecológico con especuloscopia y examen bimanual vaginal y rectal y palpación de las áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares. Si bien el sitio de recurrencia más frecuente es la cúpula vaginal, no está demostrado que la citología exfoliativa vaginal sea de utilidad en la pesquisa o el diagnóstico de recurrencia, por lo que no la empleamos de rutina en el seguimiento de pacientes tratadas por carcinoma de endometrio. Sólo se solicitan estudios por imágenes cuando la sintomatología lo justifica, ya que no hay evidencia que demuestre que el diagnóstico de recurrencia asintomática mejore el pronóstico. Por igual motivo, el dosaje de CA125 tampoco se emplea rutinariamente en el

seguimiento. Las pacientes a las que se ha diagnosticado cáncer de endometrio asociado al síndrome de Lynch deberán recibir asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 1.- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, y col. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1851.
- 2.- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD y col
Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73.
- 3.- McConechy MK, Ding J, Cheang MC y col. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol* 2012;(1) 228:20–30.
- 4.- Murali R, Soslow RA, Weigert B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15(7): e268-78.
- 5.- Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016; 3:14.
- 6.- Talhouk A, McConechy MK, Leung S y col. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113(2):299–310.
- 7.- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 105: 103.

- 8.- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD003916.
- 9.- Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J. y cols. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 873.
- 10.- Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B y col. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 718.
- 11.- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL y cols. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvis radiation therapy in intermediate risk endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 744.
- 12.- Kitchener H, Swart AM, y col. Efficacy of systematic pelvis lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009; 373: 125.
- 13.- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, y col. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165.
- 14.- Benedetti P, Basile S, Maneschi F y col. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1707.
- 15.- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, y col. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123: 522.
- 16.- Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol.* 2011; 32:619-25.

- 17.- Howa J, Gotlieb WH, Press J and col. Comparing indocyanine green, technetium and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 137(2015):436-42.
- 18.- Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicenter study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12(5):369-76.
- 19.- Abu-Rustum N, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714-8.
- 20.- Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:531.
- 21.- Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, and col. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol. Oncol*. 2012; 127:22.
- 22.- Sharon M. Lu, Christine Chang-Halpenny, Julie Hwang-Graziano. Sequential versus “sandwich” sequencing of adjuvant chemoradiation for the treatment of stage III uterine endometrioid adenocarcinoma. *Elsevier Gynecol Oncol* (2015)
- 23.- Rasz Young M, Susan A. et al. Adjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Vaginal Cuff Brachytherapy for Stage III Endometrial Cancer Analysis of Outcomes and Patterns of Recurrence Based on Pathologic Characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 431Y439
- 24.- Gini F, Fleming, VL, Brunetto, D, Cella, Katherine Y, Look, Gary C. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin with or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study *J Clin Oncol* 2004 22:2159-2166.

- 25.- 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.
- 26.- Tate Thigpen, Mark F. Brady, Ronald D. Alvarez. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clinical Oncol*,1999, Vol 17pp 1736-1744.
- 27.- Tate Thigpen, Mark F. Brady, Howard D. Homesley, John T. Soper. Tamoxifen in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2001, 19:364-367.
- 28.- D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol. Oncol*. 2010; 116:131.
- 29.- Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE et al. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 2014; 132:360.
- 30.- Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol. Oncol*. 2009; 112: 563.
- 31.- Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44:808.

- 32.- Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high –grade, uterus limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119:1555.
- 33.- Xue WC, Cheung AN. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011; 25:719.
- 34.- Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188.
- 35.- Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileskin, Dionyssios Katsaros et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295–309.
- 36.- Matei D, Marcus Randall, Margaret Steinhoff, Paul Di Silvestro, Katherine M. Moxley. Randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma., *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 5505-5505.
- 37.- Lorusso D, Martinelli F, Mancini M et al. Carboplatin-Paclitaxel versus Cisplatin-Ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma: a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(7):1256-61.