

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

Se presenta las opciones de manejo para el cáncer de endometrio (CE) en etapas tempranas y tardías, incluyendo quimioterapia (Qt), radioterapia (Rt) y hormonoterapia (Ht); las opciones para conservar la fertilidad y vigilancia para el seguimiento clínicos de estas mujeres, donde CE es la neoplasia ginecológica más común, el conocimiento de la epidemiología, fisiopatología y manejo permiten identificar las mujeres con mayor riesgo, para reducir el riesgo y facilitar el diagnóstico precoz. La Guía Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento; utilizado el método la recomendación (A: Existen buenas evidencias apoyarla), (B: Hay evidencia justificable para apoyar la recomendación), (C: Hay evidencia insuficiente para apoyar la recomendación; y la recomendación se hace por otros motivos, (D: No se existe evidencia para justificar la recomendación, (E: existen buenas pruebas contra la recomendación.).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia ginecológica más común la identificación de las mujeres con mayor riesgo, contribuyen a la reducción del riesgo y facilitar el diagnóstico precoz de este cáncer.

Epidemiología

En los Estados Unidos, el CE se diagnosticó en 52.630 mujeres en 2014, con 8590 muertes a causa del CE. La mayoría del CE se diagnostican en etapa temprana (75%) y la tasa de supervivencia es 75% [1]. La edad promedio al hacer el diagnóstico es de 60 años. Las mujeres caucásicas tienen un 2.88% mayor riesgo de desarrollar CE comparado con 1.69% de riesgo para otras razas; pero, es más frecuente que las mujeres afroamericanas tengan CE de alto grado y en etapa avanzada al momento del diagnóstico comparadas con mujeres caucásicas en poblaciones similares [2-4].

Presentación clínica

¿Cuáles son los síntomas más comunes asociados con el CE?

La sintomatología común es la hemorragia uterina anormal (HUA) y secreción vaginal; las pacientes con CE avanzado presentan síntomas similares al cáncer de ovario epitelial (EOC) avanzado, como dolor abdominal o pélvico, distensión abdominal, saciedad temprana o cambios en la función intestinal o vesical.

Factores de riesgo

¿Cuáles son los factores de riesgo (FR) más comunes asociados al CE?

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición se asocia con la mayoría del CE Tipo I, cuando se prescriben en la terapia hormonal de la menopausia (THM) para control sintomático del climaterio, pero aumenta el riesgo de desarrollar CE de 2 a 20 veces, con mayor incremento con la duración del uso. La administración concomitante de progestágenos continuamente o intermitente (10 a 15 días/mes) reduce significativamente su riesgo. La exposición a estrógenos endógenos sin oposición, que se presentan en la anovulación crónica (como el síndrome de ovario poliquístico) [2], en tumores productores de estrógeno, y la excesiva conversión periférica de andrógenos a estrona en el tejido adiposo, de mujeres obesas también están en mayor riesgo de desarrollar hiperplasia de endometrio (HE) y CE. El tamoxifeno, modulador selectivo de los receptores de estrógenos, actúa como un estrógeno antagonista en tejido mamario, agonista en hueso y tejidos endometriales; su uso se asocia con aumento de 6 a 8 veces en la incidencia de CE [2-3]. La epidemia de obesidad mundial tiene un impacto sobre la incidencia de CE por la mayor producción de estrógenos endógenos por la aromatización periférica en el tejido adiposo; las mujeres obesas premenopáusicas son más propensas a sufrir de anovulación crónica. La diabetes mellitus (DM) se asocia con mayor riesgo de CE, aunque esta relacionado con la obesidad, su asociación es independiente entre la DM y CE. La hipertensión arterial sistémica (HAS) se asocia epidemiológicamente con aumento del riesgo de CE, pero si la HAS representa un FR independiente o la asociación está involucrada por la presencia de comorbilidades médicas, como DM y obesidad, es poco claro [2,3]. La edad también es FR para desarrollar CE y la mayoría de mujeres son diagnosticadas después de la menopausia, sólo 15% se diagnostica antes de los 50 años de edad y 5% antes de los 40 años de edad. Las mujeres en edad reproductiva tardía que desarrollan CE son obesas y nulíparas con tipo

histopatológico endometriode bien diferenciado en etapa temprana que las mujeres menopausicas. Algunas de las características reproductivas asociadas con mayor riesgo de CE incluyen; nulliparidad, infertilidad, menarca temprana y menopausia tardía; otros reducen el riesgo como el uso de anticonceptivos orales (AO), acetato de medroxiprogesterona y endoceptivos intra-uterinos con progesterona (Levonorgestrel), junto con el tabaquismo, especialmente en mujeres postmenopáusicas [2,3,5].

Predisposición genética

¿Existe un riesgo familiar para desarrollar cáncer de endometrio?

Las mujeres con síndrome de Lynch o Cáncer de colon hereditario no poliposico (HNPCC) tienen mayor riesgo de desarrollar CE y EOC. Este síndrome autosómico dominante se caracteriza por una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de desarreglo en los genes: MLH1, MSH2, PMS2 o MSH6. El riesgo de desarrollar CE a los 70 años es 54% para las mutaciones en MLH1, 21% para MSH2, y 16% para MSH6 [2,3,6]. Este riesgo de CE aumenta significativamente después de los 40 años de edad, con una edad promedio de diagnóstico a los 46 años. Las mutaciones somáticas en el gene PTEN son comunes en pacientes con CE esporádico. Se puede encontrar una mutación PTEN germinal en pacientes con el síndrome de Cowden, y las pacientes que tienen esta enfermedad o síndrome familiar dominante están en mayor riesgo de cáncer de mama (CM), tiroides y CE. La asociación entre las mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA y el riesgo de CE sigue siendo controvertido.

Evaluación diagnóstica

¿Cómo se debe evaluar a una mujer con síntomas sospechosos de CE?

El CE debe evaluarse en mujeres con síntomas de sospecha; con historia clínica y examen físico, ultrasonido transvaginal y toma de biopsia de endometrio; principalmente si persisten los síntomas a pesar de los hallazgos imagenológicos.

¿Cómo son las mujeres con síntomas sugestivos de CE?

La evaluación diagnóstica estándar para CE incluye ultrasonido transvaginal, biopsia de endometrio con o sin histeroscopia o legrado uterino fraccionado. El ultrasonido pélvico no es necesario si la paciente se le realiza biopsia endometrial previa y reporta CE; se ha demostrado que un grosor del endometrio \geq a 5mm en el ultrasonido tienen una sensibilidad del 90% y especificidad del 54% en comparación con 98% y 35%, respectivamente, si el grosor se reduce a 3mm; incluso un grosor de 3mm reduce la probabilidad de CE del 10 a 0.7% en mujeres con resultados negativos; un grosor del endometrio menor de 3mm en el ultrasonido transvaginal excluye al CE en mujeres con hemorragia posmenopáusicas. El dispositivo para la toma de biopsia endometrial es la cánula de aspiración de Pipelle que tiene las mejores tasas de detección 99.6 y 98% para el CE e hiperplasia endometrial (HE), respectivamente. Todos los dispositivos tienen una especificidad del 98%. La biopsia endometrial bajo guía histeroscópica sigue siendo la referencia estándar en la evaluación diagnóstica del CE, comparada con el legrado uterino, la biopsia guiada por histeroscópica tiene una mayor precisión y rendimiento diagnóstico superior [2,3].

Si los resultados son negativos, **¿qué se debe hacer si los síntomas persisten?**

Se realiza una mayor evaluación diagnóstica

Recomendaciones;

Biopsia endometrial ambulatoria con el cánula de Pipelle (Nivel de evidencia: A).

Biopsia endometrial guiada por histeroscopia sigue siendo el estándar de referencia (nivel de evidencia: A).

El ultrasonido transvaginal es altamente sensible y específico para CE y se usa como apoyo diagnóstico para indicar la biopsia de endometrio (nivel de evidencia: B).

Si la sintomatología persiste y los resultados son negativos, se justifica una evaluación adicional porque ninguna de estas pruebas tiene 100% de sensibilidad (nivel de evidencia: B).

Evaluación metastásica

¿Es necesaria una evaluación metastásica en mujeres con diagnóstico reciente CE?

Debido a que el CE se estadia quirúrgicamente con el propósito de evaluar la extensión de la enfermedad.

Evaluación preoperatoria

Los estudios sobre la diseminación generalmente no son requeridos, en circunstancias especiales, son clínicamente importantes, incluyendo pacientes no candidatos a cirugía debido a comorbilidades médicas o cuando los síntomas sugieren metástasis en sitios inusuales, como hueso o sistema nervioso central [2].

¿Cuál es la valoración metastásica recomendada para los recién diagnosticados de CE?

La imagenología para evaluar las metástasis incluyen, a la tomografía (TC), resonancia magnética (RM) y Tomografía de emisión de positrones integrada y tomografía computarizada (PET/CT). Identifica ganglios linfáticos metastáticos en la TC y la RM que se basan en la medida del tamaño ganglionar, con el diámetro mayor de 10mm o 8mm como el criterio más aceptado. Ambas modalidades tienen sensibilidad del 27 a 66% y una especificidad de 73 a 99%. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de PET/CT en la detección de metástasis ganglionares son 51 a 69%, 90 a 100%, y 43 a 91%, respectivamente. El desempeño del PET/TC es similar para la detección de metástasis a distancia, con sensibilidad del 100%, especificidad del 94%, y valor predictivo positivo del 63%, la falta de reproducibilidad, relación costo-eficacia y falta de un beneficio clínico comprobado, la recomendación para la evaluación metastásica preoperatoria universal con RM, tomografía computarizada o PET/CT en pacientes con diagnóstico reciente de CE, se

encontró que la PET/TC preoperatoria es costoso y raramente altera el manejo en pacientes con neoplasias uterinas, particularmente CE [2,3].

La medición del suero CA-125 en la evaluación preoperatoria de metástasis, se ha correlación entre las concentraciones preoperatorias de CA-125 y enfermedad extrauterina, incluyendo las metástasis ganglionares. Otros estudios, no han correlacionado o es alta la tasa de falsos positivos, pero, el uso selectivo del CA-125 es útil en el manejo de pacientes que se les realiza cirugía de estadificación y aquellas con alto riesgo de historia de CE como el seroso papilar [2,3,7-13]

Recomendaciones

La evaluación rutinaria preoperatoria de pacientes con CE; la Imagenología para evaluar la metástasis no es necesario (nivel de evidencia: A).

La medición de CA-125 es útil en el manejo de pacientes seleccionados con CE, pero actualmente no se recomienda para uso clínico de rutina (nivel de evidencia: C).

¿Papel del ginecólogo oncólogo en el manejo inicial del CE?

El tratamiento curativo debe abarcar todos los sitios de enfermedad local, regional o sistémica. La histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) es la referencia estándar del tratamiento para CE; a partir de 1988, con la creciente evidencia de que la enfermedad extrauterina se asoció con malos resultados y que las pacientes requiere más que sólo la cirugía, el CE se convirtió en una enfermedad quirúrgicamente escalonada. El papel de la linfadenectomía de rutina sigue en controversia, se ha llegado a la conclusión que ofrece un pronóstico patológico y los hallazgos se usan para individualizar el tratamiento adicional. Algunas pacientes con enfermedad en estadio temprano no se estadifican completamente, pero no existe un pronóstico preoperatorio verdadero y fiable que identifique a estas pacientes [2,3].

Observaciones:

Los ginecólogos oncológicos son los que deben manejar el tratamiento de pacientes con CE antes y durante la cirugía. Permite la toma de decisiones apropiada sobre una base individual una vez que el resultado final de patología está disponible.

La evidencia clínica indica que el CE debe ser inicialmente abordado con cirugía de mínimamente invasiva para realizar la estadificación con poco aumento del riesgo quirúrgico, principalmente cuando se realiza en instituciones especializadas en oncología ginecológica. El 20% de mujeres con CE se encuentran en estadio avanzado (estadios III-IV) y su manejo adecuado mejora los resultados de la enfermedad específicamente la sobrevida; se mejora el estado antes y durante la cirugía, permite completar cualquier procedimiento necesario (incluso citoreducción), facilita la decisión sobre la necesidad de tratamiento adyuvante con resultados clínicos costo-efectivos [3,6-13].

¿Cuál es el manejo inicial recomendado para CE?

Aunque la mayoría de mujeres con diagnóstico de CE están en etapa temprana, la enfermedad metastásica se identifica en un porcentaje significativo cuando se realiza la estadificación quirúrgica como parte del tratamiento inicial; recomendado por la Federación Internacional de Ginecólogos Y Obstetricia (FIGO), la histerectomía total, SOB y disección bilateral de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos siguen siendo recomendados [2,3].

¿Cuál es el abordaje quirúrgico preferido para la estadificación del CE en etapa temprana?

Tradicionalmente, estadificación quirúrgica para el CE se ha realizado con laparotomía abierta; se ha demostrado la posibilidad de un abordaje de mínima invasión, comparando la laparotomía con cirugía laparoscópica [14,15]. La conversión de la laparoscopia a laparotomía se produjo en 25.8% de casos, debido principalmente a la escasa exposición; la laparoscopia; se asoció con menos efectos adversos postoperatorios de moderados a severos (14% vs

21%, $P < 0.0001$) y tasas similares de complicaciones intraoperatorias. Aunque el tiempo operatorio fue más largo para la laparoscopia, la incidencia de hospitalización de más de 2 días fue significativamente inferior en comparación con la laparotomía (52% vs 94%, $P < 0.0001$). Las pacientes con laparoscopia informaron mejores niveles de calidad de vida. Durante el período de recuperación de 6 semanas en comparación con los pacientes con laparotomía [16]. La sobrevida a los 5 años es similar entre los abordajes quirúrgicos [17-19] laparotomía y laparoscopia del 89.8%. No se demostró inferioridad de la laparoscopia en comparación con la laparotomía con respecto a las tasas de recurrencia que son menores en ambas 11.4 y 10.2% respectivamente, El manejo quirúrgico laparoscópico del CE es superior para la seguridad a corto plazo y la duración de las tasas de recurrencia y sobrevida global a 5 años, la laparoscopia debe ser adoptada como la cirugía para la estadificación quirúrgica integral en mujeres con CE [20].

¿Papel de la cirugía robótica en el manejo quirúrgico del CE en etapa temprana laparoscópico?

La cirugía de mínima invasión están evolucionando continuamente; aunque, la curva de aprendizaje es prolongada, para la estadificación quirúrgica laparoscópica es a menudo difícil de completar en mujeres obesas y la conversión de la laparoscopia a laparotomía ocurrió en 17.5% de pacientes con Índice de masa corporal (IMC) de 25, 26.5% con IMC de 34 a 35, y 57,1% con IMC superior a 40. El System Robot daVinci está diseñado para abordar estos retos; ofrece varios beneficios y características únicas, incluyendo imagen tridimensional del campo quirúrgico, instrumentos con movimientos en siete grados de libertad, menor habilidad y capacidad del cirujano al operar sentado. Un inconveniente de la cirugía robótica es la falta de retroalimentación háptica del griego *háptō* (tocar, relativo al tacto). estrictamente significa todo aquel conjunto referido al contacto, de sensaciones no visuales o auditivas que experimenta un individuo (14). La cirugía robótica tiene beneficios similares a los establecidos para la laparoscopia tradicional en comparación con la laparotomía. La competencia técnica se ha alcanzado más fácilmente con la cirugía robótica que con la laparoscopia convencional, facilitando la estadificación en pacientes obesos con CE [21]; comparando los

costos; aunque la laparoscopia tradicional es el abordaje quirúrgico menos costoso, la cirugía robótica es menos costosa que la laparotomía, especialmente cuando se consideran costos asociados con la recuperación.

¿Cuál es el riesgo de metástasis en el puerto después de la estadificación del CE por laparoscopia?

Las metástasis en los puertos del laparoscopio que ocurren en mujeres sometidas a laparoscopia ha sido bien documentado y es baja, casi siempre ocurre en el marco sincronicamente, en etapas avanzadas con metástasis intra-abdominales o a distancia [22]. Pero es menor al 1% [23] y no contraindica la cirugía de mínima en CE en estadio temprano

Comentario [d1]:

¿Cuándo es adecuada la histerectomía vaginal en CE?

El abordaje vaginal es preferido para la histerectomía en mujeres con enfermedad benigna, pero un examen abdominal completo y linfadenectomía que se recomienda en CE no se pueden realizar. Para las mujeres peripausadas (> de 65 años de edad), obesas, con enfermedades comórbidas extensas, los riesgos asociados con la estadificación quirúrgica mediante un abordaje abdominal o laparoscópico superan los beneficios y la histerectomía vaginal para el tratamiento del CE en mujeres con alto riesgo quirúrgico los reportes en las tasas de supervivencia son similares. Aunque no debería considerarse el estándar, la histerectomía vaginal puede ser un tratamiento apropiado en pacientes seleccionados con alto riesgo de morbilidad quirúrgica [2,3].

Recomendaciones

El tratamiento inicial del CE incluye histerectomía total, SOB, y Linfadenectomía pelviana y para-aórtica. Las excepciones a este enfoque deben hacerse después de una consulta especializada, como un ginecólogo oncólogo (nivel de evidencia: A).

La laparoscopia es el abordaje quirúrgico para estadificación quirúrgica integral en mujeres con CE (Nivel de evidencia: A).

La histerectomía vaginal puede ser un tratamiento apropiado en pacientes seleccionados con alto riesgo de morbilidad quirúrgica (nivel de evidencia: C).

La estadificación por cirugía robótica es factible y segura en mujeres con CE (nivel de evidencia: B).

El papel de la linfadenectomía en CE en etapa temprana para la evaluación de la diseminación ganglionar no son claras y controvertidas sobre sus indicaciones, extensión anatómica, y su valor terapéutico en el manejo del CE.

¿Cuál es la definición de estadificación quirúrgica completa?

La estadificación quirúrgica completa del CE consiste en eliminar útero, cuello uterino, anexos, ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos y obtener lavados pélvicos. La linfadenectomía pélvica es típicamente definida como la eliminación del tejido ganglionar de la mitad caudal de las arterias ilíacas comunes, cara anterior y medial de la mitad craneal de la vena y arteria ilíaca externa, y la mitad caudal del obturador y la grasa anterior al nervio obturador. La disección del ganglio para-aórtico se define como la extirpación del tejido ganglionar sobre la vena cava caudal inferior desde el nivel de la arteria mesentérica inferior hasta la mitad derecha de la arteria ilíaca común y extirpación del tejido ganglionar entre la aorta y uréter izquierdo desde la arteria mesentérica media inferior hasta la arteria ilíaca común media izquierda. La disección ganglionar adecuada requiere que se demuestre tejido linfático histopatológicamente de cada lado (derecha e izquierda), pero no se requieren recuentos ganglionares, algunos eligen muestreo de ganglios linfáticos en lugar de la disección completa. El muestreo en lugar de la disección total es que la inspección o palpación de ganglios no ha demostrado ser un método sensible para detectar ganglios linfáticos, con menos del 10% de los pacientes con linfadenopatía tenían involucrado los ganglios. A pesar de los criterios bien definidos para la estadificación quirúrgica, se debate el grado de linfadenectomía necesaria; la controversia es si debe o no realizar linfadenectomía de ganglios para-aórtico completa bilateral en todos los pacientes. Los ganglios para-aórticos pueden ser positivos y negativos los

ganglios pélvicos. En una gran retrospectiva; pacientes tratados con linfadenopatía para-aórtica aislada identificaron una tasa de 1 a 1.6% de ganglios paraaórticos afectados aislados. La afectación de ganglios linfáticos en linfadenectomía ganglionar pélvica negativa, la tasa fue consistente tanto para las lesiones de bajo y alto grado. Por lo tanto, la práctica actual es realizar estadificación quirúrgica con linfadenectomía pélvica y paraaórtica inframesentérica o mapeo de ganglio centinela; incluso la disección de ganglios para-aórticos se justificada sólo en aquellos con patología de alto riesgo; donde 22% de las pacientes con enfermedad de alto riesgo tenían metástasis ganglionares. De ellos, el 51% tenían linfadenopatía pélvica y para-aórtica, 33% tenían ganglios linfáticos pélvicos solamente, y 16% tenían linfadenopatía para-aórtica aislada. Como el 77% de pacientes con afectación ganglionar para-aórtica tenían metástasis por encima de la arteria mesentérica inferior, se propone la linfadenectomía para-aórtica pélvica sistemática y extendida hasta los vasos renales en pacientes con enfermedad de alto riesgo. A la inversa, pacientes con enfermedad de bajo grado (es decir, grado 1 y 2, histopatología endometrioides con, menos de 50% de invasión miometrial y tamaño tumoral ≤ 2cm) la linfadenectomía sistemática no es benéfica [2,3,24-30].

¿Cuáles son las ventajas y complicaciones de la estadificación quirúrgica?

Las ventajas de la estadificación quirúrgica completa en el diagnóstico, pronóstico y apoyo adecuado de las pacientes para tratamiento adyuvante. La estadificación quirúrgica del CE por FIGO se basa en la patología quirúrgica y la cirugía permite una definición precisa de la extensión de la enfermedad; donde 9% de los pacientes que se habían determinado clínicamente como estadio I, tenían metástasis ganglionares pélvicas, 6% para-aórtica, 5% diseminación anexial, y 6% tenía otras metástasis extrauterinas al momento de la cirugía. Estas pacientes con enfermedad en estadio más avanzado, tienen pobre pronóstico, y son reconocidas. La estadificación quirúrgica permite si la paciente requiere tratamiento adyuvante. Además define el estadio del CE, que necesita radioterapia (Rt) y/o Qt, en pacientes en estadio I; define grupos de pacientes con riesgo intermedio o alto con CE en estadio temprano para terapia adicional para mejorar la sobrevida libre de progresión con menor tasa de

recurrencias locales. Los pacientes fueron evaluados para Rt pélvica basada en la edad y factores patológicos, incluyendo grado (2-3), la profundidad de invasión e invasión al espacio linfovascular (ILV). En 22% de pacientes en estadio clínico I, tenían invasión miometrial, 71% grado 2 o 3 y 15% invasión del espacio linfovascular (ILV) y se les aplicó Rt adyuvante basada en la edad y el número de factores de riesgo presentes. Aquellos pacientes sin FR se evita el sobretratamiento y posibles complicaciones de la Rt. La estadificación quirúrgica completa linfadenectomía pélvica y para-aórtica, que está asociada con potenciales riesgos de morbilidad. Las complicaciones de estos procedimientos incluyen lesiones de vasos, nervios, linfedema y celulitis asociada. El linfedema ocurre en 5 a 38% de pacientes que se le realizan la disección afectando la calidad de vida. Tales efectos negativos se evitan limitando la linfadenectomía pélvica a la vena ilíaca circunfleja superior, y extracción de ganglios ilíacos circunflejos caudales de los vasos ilíacos externos [24-30].

¿Cuál es la evidencia a favor y contra de los beneficios de la estadificación quirúrgica?

Los beneficios de la estadificación quirúrgica es que la evidencia en estadio I patológico incluyendo los FR justifican la Rt adyuvante en 15% de las pacientes en estadios tempranos; donde, 5 a 9% se retrasaba la terapia adyuvante, afectando significativamente el pronóstico. Se ha definido el riesgo intermedio o alto con FR de recurrencia basado en la patología quirúrgica en CE en etapa I. Las mujeres con FR de riesgo intermedio o alto que fueron asignadas a la Rt o observación después de la estadificación, la incidencia de recurrencia fue 3% y 12% respectivamente, sin diferencias en la supervivencia; sugiriendo que la estadificación identifica a mujeres con alto riesgo de recurrencia [2,3].

Tratamiento adyuvante

Los resultados de pacientes con CE en estadio temprano con y sin tratamiento sistemático

La linfadenectomía está indicada para CE grado 3, cuando se compara en todos los grados tumorales, donde no tiene beneficio en CE grado 1 o 2 tumor [31]; pacientes con FR de riesgo intermedio o alto para la recurrencia que se les

realizo linfadenectomía pélvica con o sin disección para-aórtica se beneficiaron, pero no las pacientes de bajo riesgo. El beneficio de la linfadenectomía depende del número de ganglios linfáticos eliminados al momento de la cirugía, pero el beneficio de la linfadenectomía en CE en etapa temprana no se apoya

Las mujeres con CE en estadio I la linfadenectomía pélvica sistemática no se encontró mejoría en el periodo libre de enfermedad (DFS) o sobrevida global. En mujeres con CE en estadio I clínico la estadificación quirúrgica con o sin linfadenectomía pélvica como FR intermedio o alto para la recidiva, independiente del estado ganglionar, no mejora el DFS o sobrevida global y no se recomienda la linfadenectomía pélvica en CE en estadio temprano ni informa sobre la utilidad para el tratamiento adyuvante [2,3, 32-37]

¿Cuál es el papel de la bioopsia del ganglio centinela en CE?

La biopsia del ganglio centinela (BGC), es el estándar de atención para cáncer de mama (CM) y melanoma y se aplica en cánceres ginecológicos. La linfadenectomía pélvica se asocia con morbilidad a largo plazo como linfedema, 6% de pacientes que se les realiza linfadenectomía pélvica por CE tienen linfedema [2,3]. Para disminuir esta incidencia, así como para determinar quién se beneficiaría de la evaluación de los ganglios linfáticos y mejorar la detección de metástasis ganglionares, la BGC se ha introducido en el manejo del CE, con identificación exitosa en (84%), con una incidencia del 12% de ganglios linfáticos positivos y 3% de aquellos con metástasis confirmado por Inmunohistoquímica; en 10% de pacientes con bajo riesgo y 15% con riesgo intermedio. La BGC determinar cuál es estadio del CE que se beneficiarán de la evaluación de los ganglios linfáticos [31-37].

Recomendaciones

Pacientes con CE endometrioides grado 1-2, con menos del 50% de invasión miometrial y tumor \leq 2cm tienen bajo riesgo de recurrencia y no requieren linfadenectomía (nivel de evidencia: B).

La linfadenectomía indica o contraindica la necesidad de terapia adyuvante y su morbilidad asociada (nivel de evidencia: B).

La BGC reduce la morbilidad de la linfadenectomía estándar y aumenta el beneficio terapéutico de la estadificación en CE temprano (nivel de evidencia: I).

ABORDAJE QUIRÚRGICO PARA CE EN ESTADIO AVANZADO

En 10 a 15% del CE se presenta extrauterinamente y causa más del 50% de todas las muertes relacionadas con CE, con bajas tasas de supervivencia de 5 a 15%. El manejo terapéutico consiste en citorreducción óptima seguida de cualquier combinación de Rt, Qt y nuevos agentes terapéuticos.

¿Existe un papel para la citorreducción en CE en estadios avanzados III/IV?

El tratamiento del CE en estadios avanzados III y IV de la FIGO ha cambiado en las últimas décadas a un enfoque multimodalidad que incluye cirugía, Qt y Rt, siendo la citorreducción el principal aspecto. Las ventajas de la cirugía citorreductora óptima en pacientes con CE estadio III y IV es que el DFS y supervivencia aumentan cuando se logra la citorreducción óptima [2,3].

¿Existe un papel para el la citorreducción de máximo esfuerzo en CE avanzado?

La citorreducción de máximo esfuerzo tienen una influencia directa sobre la supervivencia en la enfermedad de gran volumen, incluyendo mejor estado de rendimiento, disminución del hipermetabolismo por la carga tumoral, perfusión vascular mejorada para la Qt después de la resección de tejido devitalizado, y disminución del volumen tumoral y potenciales mutaciones que llevan a la resistencia a los fármacos. La citorreducción es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global; en pacientes donde el tumor no es resecable, el promedio de supervivencia fue 2 a 8 meses, independientemente del tratamiento con Rt y/o Qt [2,3,37].

Cuando se realiza una cirugía citorreductora óptima, la supervivencia es dos veces mayor que en aquellas donde la citoreducción fue subóptima. Las pacientes que se les realiza la detumoración tienen ventaja en la supervivencia si la cirugía resulta en enfermedad microscópica o no residual, el promedio de supervivencia para

pacientes con menos de 1cm de enfermedad residual fue 15 a 19 meses en comparación con 40 meses cuando es microscópica, independientemente de la cantidad tumoral preoperatorio, sin diferencias en la tasa de metástasis en pacientes con cánceres pequeños (< 2cm) y de gran volumen (> 2cm); cuando se logra la citorreducción óptima [3].

¿El manejo quirúrgico mejora el resultado en CE recurrente?

El beneficio potencial de la citorreducción primaria en la sobrevida global en pacientes con CE recurrente, cuando se localiza en la pelvis o esta diseminado por todo el abdomen, la citorreducción secundaria mejora tanto la sobrevida promedio que depende del tipo de recurrencia (solitaria versus carcinomatosa), la capacidad para lograr una citorreducción óptima, y el tiempo desde el tratamiento original a la recurrencia. La media de sobrevida global después de la cirugía citorreductora secundaria para CE recurrente es 39 a 57 meses después de la cirugía [2,3]. En pacientes con Rt previa con recidiva localizada, la exenteración pélvica sigue siendo la única opción curativa, aunque se asocia con morbilidad postoperatoria significativa (60 a 80%) e incluso la mortalidad (10 a 15%). A pesar de la morbilidad postoperatoria, las tasas de sobrevida reportadas del 20 a 40% a los 5 años hacen que la exenteración pélvica sea la única opción curativa y se justifica este manejo radical.

Recomendaciones

La citorreducción quirúrgica agresiva mejora el DFS y sobrevida en pacientes con CE avanzado o recurrente (Nivel de evidencia: C).

La exenteración ofrece la única opción curativa en pacientes con CE que han recibido Rt previa (nivel Evidencia: C).

Terapia adyuvante

La selección de terapia adyuvante adecuada para pacientes con CE en estadio temprano es difícil; no existe ninguna evidencia de nivel I que apoye el tratamiento adyuvante en pacientes con CE cuando la finalidad es la sobrevida

general a 5 años, incluso el CE en "etapa temprana" comprende dos tipos de pacientes las que se realiza una estadificación completa o no.

El tratamiento adyuvante considerado más común para el cáncer de endometrio ha sido radioterapia (Rt); La quimioterapia (Qt) tradicionalmente se ha considerado ineficaz [2, 3]. Se acepta que los pacientes que están en etapa FIGO grado 1 ó 2 limitados a la mitad interna del miometrio no se benefician de la terapia adyuvante posquirúrgica adicional; aunque, se ha considerado para todos los demás estadios basándose en la evidencia

¿Existe un papel para la Rt adyuvante en pacientes con CE estadio I o II

El valor de la Rt adyuvante en CE con estadificación completa y FR asociados a la recidiva son poco claros. Estos FR incluyen edad, grado tumoral, presencia de invasión linfovascular (ILV) y la profundidad de la invasión miometrial. La Rt adyuvante en estos pacientes se ha asociado con reducción de la recurrencia locoregional pero sin impacto sobre la sobrevida global [4]; que demuestran que a pesar de mejorar el control locorregional, el uso de Rt externa pélvica adyuvante no mejora la respuesta a la enfermedad o la sobrevida global en pacientes con CE en etapa I o IIA [5-9], en algunos estudios se defiende la braquiterapia vaginal [6 - 8].

La Rt adyuvante pélvica en pacientes con cáncer de endometrio demostró reducir la tasa de recurrencia locorregional en 64%, pero sin ningún impacto sobre la enfermedad específica o sobrevida global [10]; los pacientes que no han sido previamente irradiados a menudo reciben terapia de rescate si desarrollan recidivas, la tasa de sobrevida después de la recurrencia es mejor en los pacientes que no recibieron Rt adyuvante inicialmente comparada con los que si [5].

¿Tiene la braquiterapia vaginal un control local similar en comparación con Rt pélvica externo?

La braquiterapia vaginal ha demostrado ser equivalente a Rt pélvica completa para lograr el control local y proporcionar mayor sobrevida global en pacientes con riesgo intermedio o alto de CE [9, 11]. Estos hallazgos son independientemente si han sido sometidos a estadificación quirúrgica. La

braquiterapia vaginal está asociada con menos efectos tóxicos gastrointestinales, así como una mejor calidad de vida [9, 12].

¿Existe un papel para la Qt adyuvante en pacientes con cáncer endometrial estadio I o II ?

Los pacientes con CE en estadio I o II que tienen mayor riesgo de recurrencia en función de la edad, grado tumoral, presencia de invasión linfovascular (ILV) y la profundidad de la invasión miometrial [7]; se considerar el uso de la Qt en pacientes de intermedio o alto riesgo

La Qt adyuvante o la Rt pélvica total en CE de riesgo "intermedio" o "alto" [2, 3]; no demostraron una mejor sobrevida con Qt comparada con Rt; o ningún otro tratamiento, 1

La Rt pélvica total no tiene beneficio sobre la sobrevida [5-8]. Los resultados que comparan la Qt con la Rt pélvica total en CE de "alto riesgo" deben interpretarse con cuidado [2, 3, 13]. Pacientes con criterios de riesgo intermedio o alto para recibir Rt pélvica completa o Qt con Braquiterapia adicional a la Qt adyuvante. El papel de la terapia adyuvante en pacientes con Carcinomas serosos del útero o de células claras tampoco está claro.

Recomendaciones:

Rt adyuvante para ciertos CE en estadio I o II; reduce la tasa de recurrencia locorregional pero no afecta la sobrevida global (Nivel de recomendación: A).

La braquiterapia vaginal debe ser el tratamiento adyuvante de elección en lugar de Rt pélvica completa en pacientes con CE en estadio temprano de cáncer endometrial (Nivel de recomendación: A).

• El uso de Qt adyuvante para el tratamiento de CE en etapa I o II no está apoyado por la evidencia disponible (Nivel de recomendación: C).

El tratamiento para CE en estadio avanzado

El CE en estadio avanzado es una enfermedad heterogénea que se presenta con metástasis pulmonar, ganglionar micro o macroscópica, metástasis intraabdominal, o a distancia e inoperables. Se consideran a las como un grupo, a pesar de sus pronósticos diferentes, y un régimen de tratamiento óptimo es difícil.

¿Existe un papel para la Qt en pacientes con cáncer de endometrio avanzado?

El papel de la Qt se ha ampliado de la paliación a la enfermedad inoperable, incluso después de la citoreducción óptima; aunque, tenga beneficio [14], los pacientes con enfermedad metastásica, incluso si se resecó la enfermedad residual microscópica, tienen un alto riesgo de recurrencia y se benefician del tratamiento adyuvante. La Rt pélvica adyuvante con o sin radiación de campo extendido en estadios avanzados de CE reduce significativamente la recurrencia pélvica, las fallas fuera del campo de radiación limitan la sobrevida a largo plazo y apoyan la necesidad del uso de Qt adyuvante o tratamiento de rescate del CE avanzado.

¿La Qt sola o en combinación con Rt proporciona mejoría comparada con la Rt sola en las mujeres con CE avanzado o recurrente?

La pregunta es si la Qt, la Rt o ambas mejoran el resultado para los pacientes con CE avanzado es difícil determinar. El beneficio de la terapia combinada en pacientes con carcinoma seroso papilar uterino (UPSC) tratados con Qt adyuvante y Rt [15], tuvieron excelente respuesta y sobrevida; se ha demostrado el beneficio de la Qt postoperatoria y braquiterapia vaginal en UPSC [16]. Se comparó la Rt abdominal completa (WAI) y Qt con doxorubicina y Cisplatino en CE avanzado [13]. Se demostró ventaja en la sobrevida con la Qt a pesar de una mayor toxicidad. La incidencia de ganglios linfáticos positivos fue mayor en Qt y esta es más eficaz que la Rt total abdominal; también se ha demostrado reducción en la sobrevida para pacientes en estadio III y IV que recibieron WAI [17] pacientes con CE en estadio III o IV no resecable, la Rt después de la Qt produjo sobrevida promedio de 2 años, sugiere un beneficio en la sobrevida con la Qt en CE avanzado [18, 19]. La combinación secuencial de Qt y Rt mejora la sobrevida libre de progresión en CE de alto riesgo.

Pacientes con CE en etapa I-III tratados con cirugía sin tumor residual, con factores pronósticos de alto riesgo, el tratamiento combinado se asoció con reducción del 36% en el riesgo de recaída o muerte razón de riesgo o hazard ratio (HR) 0.64) y (HR 0.61) respectivamente, pero no fue significativa. La adición de Qt adyuvante a la Rt mejora la sobrevida libre de progresión en pacientes después de la cirugía con CE operado sin tumor residual y un perfil de alto riesgo, pero no afecta la sobrevida general de 5 años [20].

¿Los pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos positivos se benefician de la Qt adyuvante?

En pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos positivos que recibieron Rt de campo extendido, la tasa de sobrevida a largo plazo de sólo es del 50%. Se evaluó pacientes con ganglios linfáticos para-aórtico positivos tratados con Qt seguida por Rt pélvica y paraaórtica [18] y la tasa de sobrevida fue 75%, superior a cualquier tasa de sobrevida informada con Rt sola, se sugiere combinar la Qt con Rt por su efecto benéfico [18].

¿Cuál es el papel de la Rt en el CE avanzado?

La Rt se utiliza para el CE avanzado, disminuye la recurrencia locorregional, sin mejorar la sobrevida promedio pacientes en estadio IIIC con ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos patológicamente confirmados [21]. las pacientes con

CE de células no claras y no claras estadio IIIC FIGO, todas estadificadas quirúrgicamente, las que recibieron Rt tenían mejores resultados que las que no reciben Rt [22].

Es difícil concluir si la Rt sola es el mejor tratamiento para CE avanzado; el uso de WAI adyuvante para pacientes con CE etapas III-IV resecado quirúrgico de todos los subtipos histopatológicos [23]; la sobrevida a 3 años fue pobre, 34,5%. no existe un potencial curativo para administrada a pacientes con enfermedad residual después de la citorreducción inicial.

¿Cuál es el régimen óptimo de Qt en CE avanzado?

La comparación de doxorubicina y cisplatino (AP) con doxorubicina [24, 25], la combinación dio mejores tasas de respuesta pero sin diferencias en la sobrevida. La comparación de paclitaxel, doxorubicina y cisplatino (TAP) con AP en mujeres con CE recurrente de cualquier histopatología en etapa III-IV [26]. Las tasas de respuesta, así como la sobrevida global y PFS fueron significativamente mejores con TAP pero con mayor Neurotoxicidad, 39% en pacientes con CE grado 2 o 3 en comparación con 5% de los pacientes que reciben AP. En pacientes con CE estadios III y IV que tuvieron una citorreducción óptima la tasa de sobrevida a 3 años fue 56% [27]. Se compararon pacientes que recibieron cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida (CAP) con las que reciben TC [28]. Las tasas de PFS y sobrevida a 3 años fueron de 50.0% y 75.0%, respectivamente, en el grupo TC y el 37.5% y 50.0%, respectivamente, la diferencia en la toxicidad fue significativa, con menor toxicidad con TC

El UPSC avanzado se asocia con mal pronóstico, la TC cada 3 semanas durante 6 ciclos mostró actividad, pero la mayoría de los pacientes (73,7%) tuvieron recidiva tumoral durante el período de seguimiento [29],

La tasa de sobrevida a largo plazo es 50%, en pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos positivos que recibieron Rt de campo extendido; con ganglios linfáticos para-aórtico tratados con quimioterapia seguida por Rt pélvica [18]. La tasa de sobrevida fue 75%, superior a la Rt sola, sugiriendo que la Rt combinada con Qt es beneficiosa [18].

¿Cuál es el papel de la Rt en CE avanzado?

La Rt se utiliza en CE avanzado, disminuye la recurrencia locorregional, sin demostrar una mejor tasa de sobrevida; en paciente con CE en etapa IIIIC FIGO con ganglios pélvicos y para-aórticos patológicamente afectados [21]. En pacientes con CE estadio IIIIC de FIGO de células no claras y no claras, con estadificación completa la Rt mejora los resultados que sin Rt [22]. La WAI adyuvante para pacientes en etapas III-IV resecado quirúrgico de todos los subtipos histológicos [23]. La sobrevida a 3 años es pobre, no existe un curación para pacientes con enfermedad residual después de la citorreducción inicial.

¿Cuál es el régimen óptimo de Qt en CE avanzado?

La comparación de doxorubicina y cisplatino (AP) con doxorubicina [24, 25], la combinación dio mejores tasas de respuesta, pero sin diferencia en la sobrevida. La comparación de paclitaxel, doxorubicina y

Cisplatin (TAP) con AP en mujeres con CE etapa III-IV de FIGO recurrente de cualquier tipo histopatológico [26]. Las tasas de respuesta, de SO y la sobrevida libre de progresión (PFS) son mejores con TAP, pero con mayor toxicidad 39% con grado 2 o 3 neurotoxicidad periférica en comparación con 5% con AP. La comparación TAP con paclitaxel y carboplatino (TC). La combinación de TAP es tóxica, con neurotoxicidad periférica del 39% de grado 2 o 3 en comparación con 5% de pacientes que reciben AP. La eficacia de la TC adyuvante administrada en pacientes que tuvieron una citorreducción óptima en CE etapas III y IV la tasa de sobrevida a 3 años fue 56% [27]. El 21% de pacientes que dio Rt eterna, el 10% recibió braquiterapia vaginal [27]. Se comparó a pacientes que recibieron cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida (CAP) con TC [28]. Las tasas de PFS y OS a 3 años fueron de 50.0% y 75.0%, respectivamente, con TC y 37.5% y el 50.0%, respectivamente, con PAC sin diferencias solo en la toxicidad que es menor con TC; sugiriendo que TC con CE avanzado tienen mínima toxicidad.

El UPSC avanzado se asocia con un mal pronóstico, la administración de TC cada 3 semanas durante 6 ciclos mostró actividad, pero la mayoría de los pacientes (73.7%) tuvieron recidiva tumoral durante el período de seguimiento [29], indicando el mal pronóstico del UPSC.

¿Existe un beneficio para la quimioterapia dosis-densa?

La Qt a dosis-densa mejora la sobrevida en cáncer de ovario epitelial EOC [30]. En CE avanzado, se clasificaron el CE residual macroscópica o microscópica. Las pacientes recibieron paclitaxel los días 1, 8 y 15 y carboplatino (AUC6) el día 1 para ciclos de 21 días; 80% estaban vivas sin enfermedad en pacientes con enfermedad microscópica después de una media de seguimiento de 95 meses y con enfermedad residual la respuesta completa fue 20% con tasa de respuesta parcial del 66%. El uso de paclitaxel y carboplatino (AUC 4) en los días 1 y 8 cada 3 semanas en pacientes con CE recurrente o avanzado [31]. El

PFS en el CE avanzado fue 10 meses, 57% de pacientes están vivos después de una mediana seguimiento de 10 meses; la mayoría tenía UPSC, se sugiere la dosis-densas de TC es razonable en CE avanzado y residual.

¿La combinación de Rt y QTt es mejor que la Qt en CE avanzado?

La Rt proporciona un excelente control sin protección sistémica. Y se ha sugerido la combinación de Qt y Rt, puede ser óptima en pacientes sin enfermedad en la parte superior del abdomen; pacientes con CE en estadio III / IV que recibió 3 ciclos de Qt con cisplatino, Epidoxorrubicina y ciclofosfamida cada 21 días, seguido de Rt pélvica [32]. Las pacientes con CE en estadio IIIA/B tuvieron una tasa de supervivencia del 73% a los 9 años; aquellas con estadio IIIC/IV tuvieron una tasa de supervivencia del 44%. Aun el régimen óptimo es difícil de determinar. No obstante, la combinación de Qt sistémica con Rt tiene un beneficio terapéutico. La técnica sándwich que consiste en 3 ciclos de Qt y Rt y un subsecuente 3 ciclos de Qt adicional en CE estadio IVB después de la cirugía citorrreductora seguida de tratamiento adyuvante con Qt basada en solo en platino, la Qt-Rt o solo Rt [33]. No hubo diferencias en la supervivencia entre los tres grupos.

La Rt seguida de Qt muestra eficacia razonable a pesar que 20% de pacientes no se dio Qt debido a la toxicidad hematológica [34].

La comparación de TAP con AP no encontró diferencias en la supervivencia, pero significativamente mayor toxicidad con TAP. El aumento del dolo en la supervivencia con TAP (37,5% versus 16%), sugiere que TAP es más eficaz para pacientes con enfermedad residual [35, 36]. La mayor supervivencia con toxicidad aceptable mediante la combinación de Carboplatino y docetaxel o paclitaxel intercalados con Rt de campo en CE avanzado. La supervivencia global a 5 años fue del 79%. Con TC, el PFS a 1, 3 y 5 años fue de 100%, 80% y 74%, respectivamente, y la OS fue del 100%, 88% y 79%, respectivamente. Para pacientes con CE endometriode, el PFS a 1 año fue 100%, a los 3 años fue 80%, ya los 5 años fue del 70%. La comparación de las 3 modalidades: 1) Rt seguida de Qt (PFS/OS de 3 años = 47%/54%), 2) Qt seguida de Rt (PFS/OS de 3 años = 52%/57%), y 3) Qt seguida de Rt t Qt (PFS/OS a 3 años = 69%/88%), sugiriendo que la técnica sándwich es superior [37].

¿Funciona la terapia hormonal para CE avanzado?

En pacientes con CE avanzado tratados con tamoxifeno alternando ciclos semanales de medroxiprogesterona [38]. La tasa de respuesta fue del 33%, con intervalos promedio del PFS de 3 meses y promedio de OS de 13 meses. Las respuestas no sólo se observó en CE bien diferenciada con receptores hormonales positivos, sugiriendon que la combinación de tamoxifeno y Acetato medroxiprogesterona en el tratamiento del CE avanzado o recurrente, independientemente del grado del tumor o del estado del receptor hormonal.

Recomendaciones:

El uso de Qt en CE avanzado mejora los resultados de los pacientes (Nivel de recomendación: A).

La Qt y Rt utilizadas en combinación ofrecer es superior en comparación con el tratamiento de modalidad única (Nivel de Recomendación: B).

En mujeres con CE residual grave, la Qt con paclitaxel y Carboplatino es tan eficaz como otros regímenes y tiene menos toxicidad (Nivel de recomendación: B).

Carcinoma de endometrio y ovárico sincrónico

¿Las mujeres con CE y EOC tienen peor pronóstico?

Las mujeres con CE y EOC sincrónicos son generalmente más jóvenes que aquellas con CE o con EOC. Los tumores sincrónicos tienden a ser de grado bajo y en una etapa temprana. El CE endometrioides sincrónico asociado a endometriosis tienen mejor pronóstico que otros tipos hispatológicos [39]. Las vías histopatológicas de la ocurrencia sincrónica [40]. Una nueva neoplasia primaria del endometrio se diagnostico en (2.9%). La proporción del número esperado de CE sincrónico se estimó en 3,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,7-4,7). La edad media al diagnóstico de todos los pacientes con EOC es 59.6 años; Las mujeres que presentaron una nueva neoplasia tenían un promedio de edad de 58,6 años. Los subtipos histopatológicos tanto en ovario

como endometrio fueron endometrioides cuando hubo un tumor primario sincrónico.

¿La genética juega un papel en CE y EOC sincrónico?

En mujeres (7%) con Ce y EOC sincrónico tenían criterios clínicos o moleculares sugestivo para el síndrome de Lynch, con histopatología endometrio en la mayoría de ambos tumores [41]. La incidencia del síndrome de Lynch (HNPCC) fue baja a menos que hubiera una historia familiar de cánceres de HNPCC asociados. Así, la historia familiar es crítica en la decisión de las para HNPCC; la ampliación de la detección de pacientes con CE para detectar Lynch síndrome [42, 43].

Tratamientos de preservación de la fertilidad para el cáncer endometrial

Hasta el 30% de pacientes diagnosticados con CE son más jóvenes. El 9% de las mujeres diagnosticadas con CE es menor de 44 años y el 20% tiene entre 45 y 54 años de edad [44,45]. Aunque el (3,2%) de las mujeres con CE fueron 45 años o más jóvenes, y (18%) de estas mujeres tenían CE estadio IA, grado 1 en el reporte histopatológico posquirúrgico final [46]. Es necesario seleccionar cuidadosamente a aquellas mujeres candidatas para preservación de la fertilidad en el manejo del CE.

¿Cuáles son los FR asociados con el desarrollo del CE en mujeres en edad reproductiva?

Los FR más comunes para el desarrollo del CE, cáncer de mama (CM) en mujeres de edad reproductiva aumenta con el IMC, nuligestas y mayor número de ciclos menstruales [47]. El riesgo de desarrollar CE aumenta 22 veces en mujeres menores de 45 años de edad cuyo IMC es superior a 35 [48]. El estrógeno endógeno excesivo asociado con sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de CE; aunque, también tienen una predisposición al desarrollo del CE. Existe controversia si las mujeres en edad reproductiva con CE esta aumentada la tasa de mutaciones en HNPCC; hasta 34% tiene riesgo estas mujeres [47, 49], y es razonable el apoyo o triage de las mujeres por los criterios de Bethesda para pruebas para la inestabilidad de microsatélites y,

posteriormente, los criterios de Amsterdam para las mutaciones de la línea germinal [50].

¿Cómo deben evaluarse pacientes que consideran la preservación de la fertilidad?

Las opciones de preservación de la fertilidad en el manejo del CE, no es la referencia estándar de atención, y los resultados relacionados con el embarazo son limitados, sólo 18% de casos de CE en mujeres menores de 45 años de edad fueron etapa IA, grado 1 en el reporte histopatológico final [46].

Las mujeres que desean preservar la fertilidad, el LUI fraccionado es mejor para la evaluación del grado tumoral; sólo el 10% de casos diagnosticados por LUI fraccionado son mejores al momento de la histerectomía, y 26% de los diagnosticados por biopsia endometrial [51, 52]. Además del grado, profundidad de invasión miometrial que se asocia con riesgo elevado de metástasis extrauterinas o ganglionares. La comparación del ultrasonido transvaginal, tomografía computarizada y resonancia magnética para predecir la profundidad de la invasión miometrial [53]. La precisión, sensibilidad y especificidad del ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética fueron 69%/50%/81%, 61%/40%/75%, y 89%/90%/88%, respectivamente. La RM es preferida como modalidad para evaluar la presencia de invasión miometrial. [45, 54].

¿Qué pacientes son candidatos para el tratamiento de la fertilidad?

Los pacientes con CE no invasivo de grado 1 y probabilidad razonable de alcanzar un embarazo son candidatas ideales para preservar la fertilidad. No existe consenso o guías para la selección de pacientes para estos tratamientos, la evaluación para tumores invasivos y enfermedad metastásica es primordial. [55].

¿Qué papel juegan las progestinas en el tratamiento de la fertilidad de pacientes con CE?

Las progestinas han sido el pilar de la terapia hormonal en el CE en la mujer en edad reproductiva que quieren preservar la fertilidad o en mujeres con mayor riesgo quirúrgico. Las progestinas más comúnmente usadas son el Acetato

medroxiprogesterona (MPA) y acetato de megestrol. Liberación de progestina con el endoceptivo intrauterino es una alternativa aceptable. La MPA se utilizó en 50% y acetato de megestrol

La dosis, duración, vía y seguimiento del tratamiento con progestina no está bien definida, las mujeres de 40 años de edad o menores con CE etapa IA o hiperplasia atípica fueron tratadas con MPA oral durante 26 semanas [56]. La tasa de respuesta completa fue 68%, 47% lograron respuesta completa posteriormente sola una recurrencia. La mayoría recomiendan el manejo quirúrgico definitivo en paridad satisfecha o las opciones conservadoras fallan.

¿Cuáles son los resultados obstétricos en mujeres tratadas conservadoramente?

El embarazo después del manejo conservador de la fertilidad para CE en 50 mujeres se documentó 65 partos con 77 recién nacidos (RN) vivos [57]. Estos embarazos se lograron con técnica de reproducción asistida (ART) o embarazos espontáneos. Se observó una muerte materna debido al CE. Otro reporte de la tasa general de embarazo fue 35.7% (78/218), el 18% de las mujeres necesitó ART [55].

¿Cuándo se puede considerar la preservación ovárica en pacientes con CE diagnosticado?

Tradicionalmente, la salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) se realiza con la histerectomía en mujeres con CE. Esta recomendación está basada en el concepto de que los ovarios son sitios de metástasis ocultas del CE y la SOB puede disminuir el riesgo de recidiva o ECO; en 175 mujeres con CE que no se realizó SOB [58]. La mediana de edad fue de 38,5 años, con seguimiento durante 55 meses. La supervivencia global fue 93.3%, con CE siete. Ninguna de las recurrencias ocurrió en mujeres con CE en estadio IA; todas las recidivas fueron observadas en mujeres con histopatología no endometriode, invasión miometrial profunda, invasión estromal cervical o escasa terapia adyuvante. La preservación ovárica al momento de la histerectomía para mujeres con CE no encontró exceso de muertes asociadas con la preservación ovárica [59], otros sugieren que el riesgo de EOC en esta población de pacientes es tan alta como 19% y la SOB debe ser considerada [46, 60].

Recomendaciones:

Los pacientes que consideran la preservación de la fertilidad deben evaluados con LUI fraccionado y RM, y otras modalidades de diagnóstico dirigidas a la detección de CE avanzada o de alto riesgo (Nivel de recomendación: A).

La MPA y el acetato de megestrol son las progestinas más comúnmente en el tratamiento de la fertilidad de las mujeres con CE en estadio temprano (Nivel de recomendación: A).

La conservación ovárica al momento de la histerectomía en mujeres de edad reproductiva con CE es factible pero debe ser individualizado (nivel de recomendación: C)

La SOB es apropiada para aquellas mujeres que tienen HNPCC o historia familiar de predisposicion a cáncer genético (nivel de recomendación B)

La paciente entiende y acepta que esto no es un tratamiento estándar (consentimiento informado)

Consideraciones Especiales

¿Debe realizarse la estadificación quirúrgica en todas las pacientes que tienendiagnóstico incidental de CE después de la histerectomía por otras indicaciones?

La necesidad de repetir la cirugía de las mujeres que se les descubrió CE después de una histerectomía debe ser considerado cuidadosamente. La revisión exhaustiva de la patología es obligatoria para las características del CE incluyendo el tipo histopatológico grado nuclear y grado FIGO, profundidad de invasión miometrial, presencia de invasión del espacio linfovascular y tamaño tumoral. Si estas características uterinas incluyen tipo histopatológico

endometrioides, tumores grado 1 ó 2, pequeño volumen tumoral e invasión miometrial superficial, la cirugía adicional puede no ser indicada porque estas características son compatibles con bajo riesgo de la enfermedad extrauterina y recurrencia [61,62]. Los pacientes que tienen características de riesgo intermedio o alto para la propagación o recurrencia extrauterina, son pacientes con tipo histopatológicos de alto riesgo, de mayor edad y son consideradas para la estadificación quirúrgica completa. Si al paciente es buena candidata para la cirugía, los beneficios ayudan a evitar terapias adyuvantes innecesarias u orienta a dichos tratamientos [7, 61, 63].

¿Si se toma una decisión contra la estadificación quirúrgica, cual es su manejo?

Si la paciente no es candidata quirúrgica y tiene características de riesgo intermedio a alto de enfermedad extrauterina o recurrencia de la enfermedad, la TC, RM, o de vez en cuando scan PET/CT junto con CA125 se puede evaluar la enfermedad extrauterina. La Rt adyuvante y/o Qt se administra en base a los resultados de la evaluación diagnóstica.

Recomendaciones:

Las mujeres con CE incidentalmente después de la histerectomía se valora el riesgo de enfermedad extrauterina y potencial de recurrencia del CE en función de la edad, el tipo histopatológico y características tumorales. El manejo individual se basa en los hallazgos (Nivel de recomendación: C).

La Rt como tratamiento primario

¿Puede utilizarse la Rt como modalidad primaria del tratamiento para CE?

En pacientes que no se puede realizar histerectomía o estadificación quirúrgica con diagnóstico de CE, la Rt primaria, sigue siendo una opción viable para el control locorregional de la enfermedad. La SO a 5 años con Rt primaria oscila del 39% y 71% [64 - 66].

¿Cómo pueden los médicos optimizar el resultado de la Rt primaria para CE?

Los avances en las técnicas modernas de imagen, como TC, RM o PET/CT para evaluar la enfermedad extrauterina, mejoran los resultados de las mujeres al permitir la administración de Qt adyuvante al terminar la Rt. Aquellas mujeres con tipos histopatológicos de alto riesgo, como endometrioides grado 3, de células claras, seroso papilar y carcinosarcoma, son consideradas a Qt adyuvante.

Recomendaciones:

La selección de mujeres diagnosticadas con CE que no son candidatas a cirugía puede ser tratada con Rt primaria seguida de Qt (Nivel de recomendación: B).

Vigilancia

¿Cuál es el seguimiento apropiado para las mujeres después del tratamiento del CE?

El seguimiento después del CE es la detección de recurrencias tratables, permitiendo así la curación o la sobrevida, el papel de la vigilancia en el CE no ha sido evaluado. La mayoría del CE son en estadio temprano cuando el manejo de la recurrencia es a menudo local y curable, una estrategia de vigilancia es deseable [67]. Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan examen físico cada 3 a 6 meses durante 2 años y cada 6 meses o anualmente a partir de entonces [68]. La revisión SGO recomienda, examen pélvico completo con espéculo y rectovaginal, la obtención de cualquier nuevo síntoma asociado con la recurrencia, como hemorragia vaginal, dolor pélvico, pérdida de peso, o letargo [67]. La NCCN recomienda evaluación citológica vaginal para ayudar en la detección de la recurrencia del manguito y radiografía de tórax anual. La revisión SGO no recomienda estas evaluaciones, la mayoría de las recurrencias vaginales se detectan con el examen clínico solo y que la radiografía de tórax es de baja

utilidad en la detección de recurrencia asintomática. La revisión SGO recomienda que la evaluación radiológica, como la TC del tórax, abdomen y pelvis o PET / CT se reserven para la evaluación en mujeres con sospecha de enfermedad recurrente.

Recomendaciones:

La exploración pélvica completa con especulo y rectovaginal además de investigar cualquier nuevo síntoma asociado con posible recidiva, como hemorragia vaginal, dolor pélvico, pérdida de peso o letargo, cada 3 a 6 meses durante 2 años y cada 6 meses o anualmente posteriormente en pacientes con CE (Nivel de recomendación: C).

La utilidad del CA125, citología vaginal y radiografía de torax sigue siendo controvertida (Nivel de recomendación: B).

Las TC y los escáneres PET/CT deben utilizarse sólo si existe CE recurrente (Nivel de recomendación: C).

La terapia hormonal de la menopausia (THM) y cáncer de endometrio

¿La THM aumenta el riesgo de desarrollar CE?

El uso de THM combinada de ciclo largo mostró una tendencia hacia un riesgo elevado de desarrollar CE, tanto para la exposición de menos de 5 años (relación de riesgo [HR] 1,40; IC 0,82-2,38) y para uso estimado de 5 años o más (HR 1,63; CI 1,12-2,38) [69]. Para una exposición estimada de más de 10 años, el riesgo de CE fue elevado en usuarias de THM de ciclo largo (HR 2.95, CI 2.40-3.62) como secuenciales THM (HR 1,38; CI 1,15 - 1,66). Acetato de noretisterona y MPA como partes de la THM no difirió en su riesgo de CE. El uso de tibolona no se asoció con riesgo de CE. El uso de la THM de ciclo prolongado se asocia con un mayor riesgo de CE, mientras que el uso de THM o estradiol continuo con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel mostro una disminución de riesgo [69].

Evaluando mujeres que toman THM mostró que el IMC está fuertemente asociado con aumento del riesgo de CE [70], con la asociación mayor en los IMC mayores de 27 y siendo particularmente en las mujeres que nunca han estado expuestas a THM. Los exógenos sin oposición, se asocia con un aumento de dos a tres veces el riesgo de CE posmenopáusico, que se reduce en no usuarias de mujeres que usan estrógeno-progesterona combinados. La evaluación del riesgo de CE en usuarios de THM versus no usuarias. En comparación con aquellas que nunca utilizaron THM, el riesgo de CE se incrementó entre las actuales usuarias de THM con estrógeno sólo (HR = 2,52, IC del 95%: 1,77, 3,57), tibolona (HR = 2,96, IC del 95%: 1,67, 5,26) y menor en THM (HR = 1,41, IC del 95%: 1,08, 1,83), aunque los riesgos difirieron según el régimen y tipo de progestina utilizada. La asociación del uso de THM y el riesgo fue más fuerte entre mujeres de mayor edad, o con tabaquismo. El hallazgo de un aumento significativo del riesgo de CE con THM solo con estrógenos y una asociación más débil con THM combinada apoya la hipótesis de que las progestinas tienen un efecto atenuante sobre el riesgo de CE [71].

Recomendaciones:

Las pacientes que consideren el uso de la THM deben ser aconsejados sobre riesgos y beneficios. Si se toma la decisión de iniciar el tratamiento, las mujeres que no se han sometido previamente a histerectomía deben ser tratadas con un régimen combinado para minimizar el riesgo de desarrollar CE (Nivel de recomendación: A).

Terapia adyuvante

La selección de la terapia adyuvante adecuada para pacientes con CE en estadio temprano es difícil; hasta la fecha, ninguna evidencia de nivel I apoya el tratamiento adyuvante de cualquier forma en pacientes con CE

El tratamiento adyuvante más común considerado para CE ha sido la Rt; La Qt tradicionalmente se ha considerado ineficaz [2]. Se acepta que el CE grado 1 ó

2 de FIGO limitados a la mitad interna del miometrio no se benefician de ninguna terapia posquirúrgica adicional, aunque alguna forma de terapia adyuvante se ha considerado para todos los demás basándose en la evidencia [38,39].

¿Existe un papel para la Rt adyuvante en pacientes con CE estadio I o II?

Pacientes con factores de riesgo (FR) asociados a la recidiva incluyen edad, grado tumoral, presencia de invasión linfocascular (ILV) y profundidad de la invasión miometrial. La Rt adyuvante se ha asociado con reducción en la recurrencia locoregional sin impacto en la supervivencia global. A pesar de mejorar el control locoregional, el uso de Rt externa adyuvante pélvica no mejora la respuesta a la enfermedad o supervivencia global en pacientes con CE etapa I o IIA de FIGO 1988 [39,40]. La Rt adyuvante pélvica en CE reduce la tasa de recurrencia locoregional 64%, pero sin impacto en la supervivencia global específica o supervivencia global [41]. Esta tasa de supervivencia después de la recurrencia es mejor en pacientes que no recibieron Rt adyuvante inicialmente comparada con las que lo hicieron [2,39].

¿Tiene la braquiterapia vaginal un control local similar comparable a la Rt externa pélvica?

La braquiterapia vaginal es equivalente a la Rt pélvica completa para lograr el control local y proporcionar supervivencia global específica de la enfermedad y supervivencia global en pacientes con CE de riesgo intermedio o alto [40,42]. Estos hallazgos son independientemente de si se realizó la estadificación quirúrgica. La braquiterapia vaginal tienen menos efectos tóxicos gastrointestinales, y mejor calidad de vida [39,40].

¿Existe un papel para la Qt adyuvante en pacientes con CE estadio I o II?

Los pacientes con CE en estadio I o II que tienen un riesgo mayor de recurrencia en función de la edad, grado tumoral, presencia de invasión linfocascular (ILV) y la profundidad de la invasión miometrial. Se considera el uso de Qt en pacientes de riesgo intermedio o alto. Sin demostrar mejor

sobrevida con Qt en comparación con Rt. En comparación con ningún otro tratamiento, la Rt pélvica externa no tiene ningún efecto beneficioso en la supervivencia. La comparación de la quimioterapia con la Rt pélvica entera, en CE de "alto riesgo" debe interpretarse con cuidado [2,39]. El papel de la terapia adyuvante en pacientes con carcinomas serosos del útero de células claras tampoco está claro.

Recomendaciones:

La Rt adyuvante para ciertos CE en estadio I o II, reduce la tasa de recurrencia locorregional pero no afecta a la supervivencia global (Nivel de recomendación: A).

La braquiterapia vaginal es el tratamiento adyuvante de elección

La Rt pélvica completa en pacientes con CE en estadio (Nivel de recomendación: A).

El uso de Qt adyuvante para el tratamiento de CE en estadio I o II de endometrio no está apoyado por la evidencia disponible (Nivel de recomendación: C).

MANEJO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ESTADIOS AVANZADOS

El CE en estadio avanzado es una enfermedad heterogénea que se presenta con metástasis pulmonar, ganglionar micro o macroscópica, intraabdominal o distancia inoperable, la definición de un régimen de tratamiento óptimo es difícil.

¿Existe un papel para la Qt en pacientes con CE avanzado?

El papel de la Qt se ha ampliado desde el uso como paliación o en enfermedad inoperable para utilizarla después de la cirugía de citoreducción. Aunque la cirugía citorreductora óptima tiene un beneficio [43], los pacientes con enfermedad metastásica, incluso si se resecó a la enfermedad residual microscópica, tienen alto riesgo de recurrencia y beneficio del tratamiento

adyuvante. La Rt pélvica adyuvante con o sin Rt de campo extendido en CE en estadios avanzados reduce significativamente la recurrencia pélvica, las fallas fuera del campo de Rt limitan la sobrevida a largo plazo y apoyan la necesidad de Qt adyuvante o para el tratamiento de rescate del CE avanzado.

¿La Qt sola o en combinación con Rt es mejor en comparación con Rt sola en mujeres con CE avanzado o recurrente?

La Qt, la Rt o ambas mejoran los resultados en pacientes con CE endometrial avanzado es difícil determinar; el beneficio de la terapia combinada fue en pacientes con carcinoma seroso papilar uterino (UPSC) tratados tanto con Qt y Rt adyuvante con excelente respuesta y sobrevida; se ha demostrado beneficio de la Qt postoperatoria y braquiterapia vaginal en UPSC. La Rt total abdominal (WAI) y Qt con doxorubicina y cisplatino en CE avanzado, demostró ventaja en la sobrevida con Qt quimioterapia a pesar de una mayor toxicidad. La incidencia de ganglios linfáticos positivos fue mayor en la Qt, sugiriendo que la Qt es más eficaz que la Rt total abdominal. Otro informe, también se encontró reducción similar de la sobrevida en pacientes con CE en estadio III y IV que recibieron WAI. En pacientes con CE estadio III o IV no resecable, la Rt después de la Qt quimioterapia produjo sobrevida promedio de 2 años, que sugiere un beneficio de sobrevida con la Qt en CE avanzado. La combinación secuencial de Qt y Rt mejora el DFS en CE de alto riesgo. operado, en etapa I-III de FIGO sin tumor residual y factores pronósticos de alto riesgo. La radioterapia adyuvante con o sin Qt secuencial, el tratamiento de la modalidad combinada se asoció con reducción del 36% en el riesgo de recaída o muerte (Hazard ratio (HR) 0,64) y (HR 0.61), pero no fue significativa. La conclusión fue que la adición de Qt adyuvante a la Rt mejora el DFS en CE.

En pacientes con CE sin tumor residual y perfil de alto riesgo, no afectan a la sobrevida general de 5 años [44].

¿Los pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos positivos se benefician de Qt adyuvante?

Una tasa de sobrevida a largo plazo de 50% ha sido reportada, en pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos positivos que recibieron Rt de campo extendido

Los ganglios linfáticos tratados con Qt seguida por Rt pelvica y paraaórtica. Los pacientes tenían una tasa de sobrevida del 75%, superior a la Rt sola, que sugiere combinar la Qt con Rt tiene un efecto benéfico [39].

¿Cuál es el papel de Rt en CE avanzado?

La Rt se sigue utilizando para el CE avanzado, disminuye la recurrencia locorregional, sin mejorar la sobrevida; en pacientes con CE en estadio IIIC de FIGO con ganglios pélvicos y para-aórtica patológicamente confirmados, demostró que aquellas que reciben Rt mejoran los resultados que si no la reciben. Es difícil concluir que la Rt sola es el mejor tratamiento para CE avanzado. La WAI adyuvante para pacientes con CE resecado quirúrgico en etapas III-IV de todos los subtipos histopatológicos [2,39]. La sobrevida reportada en 3 años fue pobre, 34.5%. no existe un potencial curativo para el manejo de pacientes con enfermedad residual después de la citorreducción inicial.

¿Cuál es el régimen óptimo de Qt en CE avanzado?

Se comparó la doxorubicina y cisplatino (AP) con doxorubicina [2,39]. La combinación dio como resultado mejores tasas de respuesta pero sin diferencia en la sobrevida. Se comparó paclitaxel, doxorubicina y cisplatino (TAP) con AP en mujeres con CE etapa III-IV de FIGO o CE recurrente de cualquier tipo histopatológico. Las tasas de respuesta, sobrevida global y sobrevida libre de progresión (PFS) fueron significativamente mejores con TAP, pero con mayor toxicidad 39% con grado 2 o 3 de neurotoxicidad periférica en comparación con el 5% con AP.

Se informó la eficacia de TC adyuvante administrada a pacientes que tuvieron una citorreducción óptima del CE en estadios III y IV y encontró una tasa de sobrevida específica de la enfermedad de 3 años de 56%, el tratamiento fue significativamente heterogéneo, [2,39] se concluyó que el régimen fue activo y bien tolerado; se comparó pacientes que recibieron cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida (CAP) a los que reciben TC. Las tasas de PFS y OS de 3 años fueron de 50.0% y 75.0%, respectivamente, en el grupo TC y el 37,5% y el 50,0%, respectivamente, en el grupo PAC, la diferencia en la toxicidad fue

significativa, con TC que tiene una toxicidad mucho menor; los resultados del estudio sugieren que TC tiene toxicidad mínima.

El UPSC avanzado se asocia con un mal pronóstico, la administración de TC cada 3 semanas durante 6 ciclos mostró actividad, pero la mayoría de los pacientes (73,7%) tuvieron recidiva tumoral durante el período de seguimiento [2,39], haciendo hincapié del mal pronóstico en UPSC.

¿Existe un beneficio para la Qt dosis-densa?

La Qt dosis-densa mejora la sobrevida en EOC [30]. En CE avanzado, las pacientes se clasificaron con enfermedad residual macroscópica o microscópica. Las pacientes recibieron paclitaxel los días 1, 8 y 15 y carboplatino el día 1 para ciclos de 21 días. El 84% de los pacientes estaban vivos sin enfermedad en el grupo de enfermedades microscópicas después de una media de seguimiento de 95 meses. El grupo con enfermedad residual grave tuvieron una respuesta completa del 20% y una tasa de respuesta parcial del 66%. Se evaluó el uso de paclitaxel y carboplatino en los días 1 y 8 cada 3 semanas en pacientes con CE recurrente o avanzado [31]. El PFS para el grupo de cáncer avanzado fue de 10 meses, el 57% de los pacientes seguían vivos después de una media de seguimiento de 10 meses; la dosis-densa TC es de elección para pacientes con CE avanzado y residual [2,39].

La combinación de Rt y Qt es mejor que la Qt sola en CE avanzado?

La Rt proporcionar control locoregional con escasa protección sistémica. Por esta razón, se sugiere la combinación de Qt y Rt en pacientes sin enfermedad manifiesta en la parte superior del abdomen; pacientes con CE en estadio III / IV; recibieron 3 ciclos de Qt con cisplatino, epidoxorrubicina y ciclofosfamida cada 21 días, seguido de Rtv pélvica. Los pacientes con CE en estadio IIIA / B tuvieron una tasa de sobrevida del 73% a los 9 años; aquellas con estadio IIIC / IV la tasa de sobrevida fue 44%, la combinación de Qt con Rt tiene un beneficio terapéutico. La técnica sándwich que consiste en 3 ciclos de Qt seguido de Rt y 3 ciclos de Qt subsecuente adicional; pacientes con CE en estadio IVB la cirugía citorreductora seguida de Qt adyuvante basada en platino sola, Qt-Rt o Rt sola. No hubo diferencias en la sobrevida. La Rt seguida de Qt tiene eficacia razonable a pesar que 20% suspendió la Qt debido a la toxicidad hematológica.

Cuando se comparó TAP con AP no se encontró diferencias en la sobrevida, pero fue significativamente mayor la toxicidad con TAP; pero aumento al doble la sobrevida con TAP (37,5% vs 16%), sugiere que TAP es más eficaz para los pacientes con enfermedad residual; existe mayor sobrevida con toxicidad aceptable [39,45,46] mediante la combinación de carboplatino y docetaxel o paclitaxel intercalados con Rt de campo extendido en CE en estadio avanzado. La sobrevida global a los 5 años fue del 79%. En el grupo TC, el PFS a 1, 3 y 5 años fue de 100%, 80% y 74%, respectivamente, y la sobrevida global fue 100%, 88% y 79%, respectivamente. Para pacientes con adenocarcinoma endometriode, PFS a 1 año fue 100%, a los 3 años fue 80%, ya los 5 años fue del 70%. Un estudio retrospectivo multicéntrico comparó tres modalidades: 1) Rt seguida de Qt (PFS / OS de 3 años = 47% / 54%), 2) Qt seguida de Rt (PFS / OS de 3 años = 52% / 57%), y 3) Qt seguida de Rt y más Qt (PFS / OS a 3 años = 69% / 88%), sugiriendo que la técnica sándwich es superior a los otros dos enfoques [39].

¿Funciona la terapia hormonal para CE avanzado?

pacientes con Ce avanzado tratados con tamoxifeno alternando ciclos semanales de medroxiprogesterona. La tasa de respuesta fue 33%, con una media de PFS de 3 meses y OS media de 13 meses. Las respuestas no sólo se observó en pacientes con enfermedad bien diferenciada o tumores con receptores hormonales positivos con la combinación de tamoxifeno y acetato medroxiprogesterona en el tratamiento del CE avanzado o recurrente, independientemente del grado del tumor o estado del receptor hormonal.

Recomendaciones:

El uso de Qt en CE avanzado mejora los resultados de los pacientes (Nivel de recomendación: A).

La Qt y Rt utilizadas en combinación son superiores en comparación con el tratamiento de modalidad única (Nivel de Recomendación: B).

En mujeres con enfermedad residual grave, la Qt con paclitaxel y carboplatino es tan eficaz como otros regímenes con menos toxicidad (Nivel de recomendación: B).

Carcinoma sincrónico endometrial y ovárico

¿Las mujeres con CE y EOC sincrónicos tienen peor pronóstico

Las mujeres con tumores sincrónicos de CE y EOC son generalmente más jóvenes que aquellos con adenocarcinomas endometriales u ováricos. Los tumores sincrónicos tienden a ser de grado bajo y en etapa temprana. Los tumores endometrioides sincrónicos asociadas a endometriosis tienen mejor pronóstico que otros tipos histopatológicos de CE [39]. Las vías histopatológicas de la ocurrencia sincrónica [47]. Una nueva neoplasia primaria en CE fue diagnosticado en (2,9%). La proporción de casos de malignidad sincrónica en CE se estimó en 3,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,7-4,7).

La edad media al diagnóstico de todos los pacientes con EOC fue 59.6 años; Las mujeres que presentaron una nueva neoplasia tenían un promedio de 58.6 años de edad. Los subtipos histopatológicos tanto del ovario como endometrio fueron endometrioides cuando hubo un tumor sincrónico primario [39].

¿La genética juega un papel en el CE y EOC sincrónico?

En mujeres (7%) con CE y EOC sincrónico tenían criterios clínicos o moleculares sugestivos para el síndrome de Lynch, como la mayoría de ambos tumores son histopatológicamente endometrioides. La incidencia del síndrome de Lynch (HNPCC) fue baja a menos que hubiera una historia familiar de cánceres asociados a HNPCC. Así, la historia familiar es crítica en la decisión de las pruebas para HNPCC; algunos han defendido la detección de pacientes con CE con algoritmos para detectar Lynch síndrome [48-52].

Tratamientos de preservación de la fertilidad para CE

Hasta el 30% de los pacientes diagnosticados con CE en menores de 54 años de edad; 9% de mujeres diagnosticadas con CE son menores de 44 años de

edad y 20% tiene entre 45 y 54 años de edad [39], estas mujeres tendrían estadio temprano, de bajo grado, el (3,2%) de mujeres con CE menores de 45 años, y sólo (18%) tenían CE en estadio IA, grado 1 al momento del reporte final de patología. La selección cuidadosa de candidatas para la conservación de la fertilidad durante el manejo del CE.

¿Cuáles son los FR asociados con el desarrollo de CE en mujeres en edad reproductiva?

Los FR comunes para el desarrollo del CE, cáncer de mama en mujeres en edad reproductiva son aumento del IMC, nuliparidad y ciclos menstruales [40]. El riesgo de desarrollar CE aumenta 22 veces en mujeres menores de 45 años de edad cuyo IMC es superior a 35 [42]. El estrógeno endógeno excesivo asociado con sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de CE, las mujeres en edad reproductiva tienen predisposición a desarrollarlo existe controversia si estas mujeres con CE aumenta la tasa de mutaciones del HNPCC, estas mujeres tienen 34% de riesgo [49], es razonable por los criterios revisados de Bethesda para pruebas de microsatélites e inestabilidad y, posteriormente, los criterios de Amsterdam para la mutación de la línea germinal [50].

¿Cómo deben evaluarse las pacientes que consideran conservar la fertilidad?

Las opciones de preservación de la fertilidad en CE no es el estándar de atención, y los resultados relacionados con el embarazo son limitados, sólo 18% del CE es en mujeres menores de 45 años de edad que fueron etapa IA, grado 1 al momento del reporte de patología final. El legrado uterino fraccionado es la mejor forma de evaluación del grado tumoral, el 10% de los casos diagnosticados por legrado uterino fueron corregidos al momento de la histerectomía, y 26% por biopsia endometrial [39]. Además del grado, la profundidad de invasión miometrial se asocia con un riesgo elevado de metástasis extrauterinas o ganglionares. La ultrasonografía transvaginal, tomografía computarizada y resonancia magnética predicen la profundidad de la invasión miometrial [53]. La precisión, sensibilidad y especificidad del ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética fueron 69%/50%/81%, 61%/40%/75%, y 89%/90%/ 88%, respectivamente. En

consecuencia, la RM es preferida para evaluar la presencia de invasión miometrial. Las intervenciones útiles incluyen estadificación y determinación laparoscópica del estado de los receptores hormonales [39,50].

¿Qué pacientes son candidatas para conservación de la fertilidad?

Las pacientes con CE no invasivo grado 1 y probabilidad razonable de alcanzar un embarazo son las ideales para la conservación de la fertilidad. Aunque no existe consenso o pautas para la selección de pacientes para estos tratamientos, la evaluación para los tumores invasivos y enfermedad metastásica es primordial, tabla 1.

Tratamiento conservador [51].

¿Qué papel juegan las progestinas en el tratamiento de la fertilidad en CE?

Las progestinas han sido el pilar de la terapia hormonal en CE en la mujer en edad reproductiva que desea preservar la fertilidad y la mujer con mayor riesgo quirúrgico. Las progestinas más comúnmente usadas son acetato de medroxiprogesterona (MPA) y acetato de megestrol. El endoceptivo dispositivo intrauterino con liberación de progestina (levonogestrel) es una alternativa aceptable. El MPA se utilizó en 50% y el acetato de megestrol en 23% de los pacientes [51].

Otros regímenes menos utilizados incluyen otras progestinas, anticonceptivos orales (AO), tamoxifeno y dispositivos intrauterinos medicados. La tasa de respuesta global fue 68%, con una tasa de recurrencia global del 12%. El 32% de los pacientes no respondió a ningún tratamiento. La duración de la terapia fue inferior a 6 meses en 47%, de 7 a 9 meses en 17,3%, más de 9 meses en 13% (no esta disponible) [51].

Falla terapéutica

La dosis, duración, vía y el seguimiento del tratamiento con progestina no está bien definida, las mujeres de 40 años de edad o menores con HE atípica o CE en etapa IA fueron tratados con MPA oral durante 26 semanas [39], la tasa de respuesta completa fue 68%, 47% lograron respuesta completa.

Recomendación: se recomiendan el manejo quirúrgico definitivo después de la paridad satisfecha o si falla el manejo conservador.

¿Cuáles son los resultados obstétricos en las mujeres tratadas de manera conservadora?

La revisión sistemática del embarazo después del manejo conservador de la fertilidad en 50 mujeres se documentó 65 partos con 77 recién nacidos vivos [52]. En estos embarazos las técnicas de reproducción asistida como las espontáneas se observó una muerte materna debido al CE. Se reportó una tasa general de embarazo de 35.7%, y 18% de las mujeres necesitan técnicas de reproducción asistida [51].

¿Cuándo se considerar la preservación ovárica en pacientes con CE diagnosticado?

Tradicionalmente, la SOB se realiza con la histerectomía en el tratamiento del CE. Esta recomendación esta basado en el concepto de que los ovarios pueden ser sitios de metástasis ocultas, además disminuye el riesgo de recidiva o EOC; en mujeres con CE que no se realizó SOB. La media de edad fue 38.5 años, y seguimiento durante 55 meses. La supervivencia global fue del 93.3%, con 4% de recurrencia, ninguna en mujeres con CE en estadio IA; todas las recidivas fueron en tipos histopatológicos no endometrioides, invasión miometrial profunda, invasión estromal cervical o terapia adyuvante insuficiente, un análisis de la preservación ovárica durante la histerectomía para mujeres con CE no encontró exceso de muertes asociadas con la preservación ovárica [2,39]. Se sugiere que el riesgo de una neoplasia maligna ovárica es alta como 19% y que la SOB debe ser considerada].

Recomendaciones:

Los pacientes que desean conservar la fertilidad deben evaluarse con legrado uterino fraccionado, RM, y otras modalidades de diagnóstico dirigidas a la detección de enfermedad avanzada o de alto riesgo (Nivel de recomendación: A).

El MPA y el acetato de megestrol son las progestinas más comúnmente utilizadas en el tratamiento de la fertilidad de mujeres con CE en estadio temprano (Nivel de recomendación: A).

La conservación ovárica al momento de la histerectomía en mujeres en edad reproductiva con CE es factible pero debe ser individualizado (nivel de recomendación: C).

La SOB es apropiada para aquellas mujeres que tienen HNPCC o antecedentes familiares preocupantes por una predisposición genética al cáncer (Nivel de Recomendación: B).

Consideraciones Especiales

Debe realizarse la estadificación quirúrgica en todos los pacientes con diagnóstico incidental de CE después de la histerectomía por otra indicación?

La necesidad de repetir la cirugía después de una histerectomía con el único propósito de descubrir tener cáncer de endometrio debe ser considerado cuidadosamente. La revisión patológica es obligatoria sobre las características uterinas del cáncer, incluyendo el tipo histopatológicas, el grado FIGO, la profundidad de invasión miometrial, presencia de invasión del espacio linfovascular y tamaño tumoral. Si estas características uterinas incluyen histopatología endometrioide, grado 1 ó 2, pequeño volumen tumoral y es invasión tumoral miometrial superficial, la intervención adicional puede no estar indicada porque estas características son compatibles con un bajo riesgo de enfermedad extrauterina y recurrencia [2,39]. Los pacientes que tienen características de riesgo intermedio o alto para la propagación o recurrencia extrauterina, histopatología de alto riesgo, y pacientes de más edad son consideradas para la estadificación quirúrgica completa principalmente si es buena candidata para la cirugía, ayuda a evitar terapias adyuvantes innecesarias o orienta sobre el tratamiento [39].

Si se toma una decisión en contra la estadificación quirúrgica, ¿cómo se maneja si la paciente no es un buena candidato quirúrgico y tiene

características histopatológica de riesgo intermedio a alto de enfermedad extrauterina o recurrencia de la enfermedad, la TC, RM, o de vez en cuando PET/CT junto con CA125 puede evaluar la enfermedad extrauterina. La Rt adyuvante y/o Qt se puede administrar en base a los resultados de la evaluación diagnóstica [2].

Recomendaciones:

Las mujeres con CE incidentalmente después de la histerectomía debe evaluarse su riesgo de enfermedad extrauterina y recurrencia en función de la edad, el tipo histopatológico y características del tumor uterino. El manejo terapautico se individualiza basado en los hallazgos (Nivel de recomendación: C).

La Rt como tratamiento primario

¿Puede utilizarse la Rt como modalidad primaria de tratamiento para CE?

En pacientes que no se puede realizar la histerectomía o estadificación quirúrgica después de un diagnóstico de CE, la Rt primaria es la opción viable para el control locoregional de la enfermedad, con sobrevida global a 5 años después de la Rt primaria oscila 39 a 71% [36,37].

¿Cómo se mejoran los resultados de la Rt primaria para CE?

Los avances en las técnicas modernas de imagen, como la TC, RM o PET/CT para evaluar la enfermedad extrauterina, mejora los resultados de las mujeres al permitir la administración de Qt adyuvante al finalizar la Rt. Aquellas con histopatologías de alto riesgo, endometrioides grado 3, células claras, seroso papilar y carcinosarcoma, son consideradas para Qt adyuvante [39].

Recomendaciones:

La selección de mujeres diagnosticadas con CE que no son candidatas a cirugía son tratadas con Rt primaria seguida de Qt (Nivel de recomendación: B).

Vigilancia

¿Cuál es el seguimiento apropiado para las mujeres después del tratamiento del CE?

La vigilancia después del tratamiento del CE tienen como objetivo la detección de recurrencia tratable, permitiendo así la curación o sobrevida, el papel de la vigilancia en CE no ha sido evaluado como la mayoría del CE en estadio temprano cuando la recurrencia es a menudo local y curable; la vigilancia post-tratamiento, el diagnóstico de recurrencia en mujeres con cáncer ginecológico sirve como un recurso primario [53]. Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan examen físico cada 3 a 6 meses durante 2 años y cada 6 meses o anualmente a partir de entonces [54]. La SGO recomienda, examen pélvico completo con espéculo y rectovaginal. Además de la obtención de cualquier nuevo síntoma asociado con la recurrencia, como hemorragia vaginal, dolor pélvico, pérdida de peso, o letargo [53]; la NCCN recomienda evaluación citológica vaginal para ayudar en la detección de la recurrencia del manguito y radiografía de tórax anual. La SGO no las recomienda, observando que la mayoría de las recurrencias vaginales se detectan con el examen clínico solo y que la radiografía de tórax es de baja utilidad en la detección de recurrencia asintomática. La SGO recomienda además que la evaluación radiológica, como la TC del tórax, abdomen y pelvis o PET/CT se reserven para la evaluación en mujeres con sospecha de enfermedad recurrente.

Recomendaciones:

Pacientes con CE la exploración pélvica y rectovaginal completa con espéculo; interrogar sobre cualquier nueva sintomatología asociado con recidiva, como hemorragia vaginal, dolor pélvico, pérdida de peso o

letargo, deben realizarse cada 3 a 6 meses durante 2 años, cada 6 meses y posteriormente anual (Nivel de recomendación: C).

La utilidad de la valoración de suero CA125, citología vaginal y la radiografía sigue siendo controvertida (Nivel de recomendación: B).

La imagenología con TC y PET/CT deben utilizarse sólo cuando existe sospecha de recurrencia (Nivel de recomendación: C).

El uso de THM de estrógeno y progestina de ciclo largo mostró una tendencia hacia un riesgo elevado de desarrollar CE, tanto para exposición de menos de 5 años (con razón de riesgo [HR] 1,40; IC 0,82-2,38) y para uso estimado de 5 años o más (HR 1,63; CI 1,12-2,38) [55]; la exposición estimada de más de 10 años, el riesgo de CE fue elevado en usuarios de THM de ciclo largo (HR 2.95, CI 2.40-3.62) como secuenciales THM (HR 1,38; CI 1,15 - 1,66). El acetato de noretisterona y MPA como parte de la THM no difirió su riesgo de CE. El uso de tibolona no se asoció con ningún riesgo de CE. El uso de THM de ciclo prolongado se asocia con mayor riesgo de CE, mientras que el uso de THM o estradiol continuo, con endoceptivo con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel disminuye el riesgo [55]. Las mujeres que toman THM mostraron que el IMC está fuertemente asociado con aumento del riesgo de CE, con la asociación cada vez más fuerte cuando el IMC es mayor 27 particularmente en mujeres que nunca se habían expuesto a la THM. Los exógenos sin oposición y el uso de estrógenos se asocia con un aumento de dos a tres veces de riesgo de CE posmenopáusico, que se reduce en usuarias de mujeres que usan estrógeno-progesterona combinados. Se evaluó el riesgo de CE en usuarias de THM versus no usuarias; en aquellas que nunca utilizaron THM, el riesgo de CE se incrementó en actuales usuarios de estrógeno sólo HRT (hazard ratio [HR] = 2,52, IC del 95%: 1,77, 3,57), tibolona (HR = 2,96, IC del 95%: 1,67, 5,26) y, a un riesgo menor HRT (HR = 1,41, IC del 95%: 1,08, 1,83), aunque los riesgos difirieron según el régimen y tipo de progestina utilizada. La Asociación del uso de THM y el riesgo es mayor en mujeres de mayor edad o que habían fumado cigarrillos. El aumento del riesgo de CM con THM solo con estrógenos

y una asociación débil con THM combinada apoya de que las progestinas tienen efecto atenuante sobre el riesgo de CE [56].

Recomendaciones:

Las pacientes que consideren el uso de THM deben ser aconsejadas de los riesgos y beneficios. Si se toma la decisión de iniciar, las mujeres que no se han realizado previamente la histerectomía un régimen combinado disminuye el riesgo de desarrollar CE (Nivel de recomendación: A).

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30..
2. Vargas Hernández VM, Quijano Castro F, Jiménez Villanueva X, Escudero de los Ríos PM. Cáncer de endometrio Vargas-Hernández VM, Hernández-Rubio A, Reynoso Pablos R (2011) en Vargas-Hernández VM. Edit. 1ª. ed. Cáncer en la Mujer 1ª. Ed. Edit. Alfil México, pp 1007–1038.
3. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Molly Brewer, et al. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I., for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee *Gynecol Oncol* 2014;134:385–392
4. Oliver KE, et al. Racial disparities in histopathologic characteristics of uterine cancer are present in older, not younger blacks in an equal-access environment. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):76–81.
5. Zhou B, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121(6):501–8 [e3].
6. Bonadona V, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304–10.

7. Timmermans A, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):160–7.
8. Lee DO, Jung MH, Kim HY, et al. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011.
9. Kitajima K, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009;19(6):1529–36.
10. Signorelli M, et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol* 2009;115(2):231–5.
11. Park JY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486–92.
12. Bansal N, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):208–12.
13. Olawaiye AB, et al. Utility of pre-operative serum CA-125 in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):293–8.
14. Vargas-Hernández VM. Comparación documental de la cirugía robótica en cáncer ginecológico *Cir Cir* 2012;80:567-572.
15. Walker JL, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331–6.
16. Kornblith AB, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5337–42.
17. Palomba S, et al. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic

- surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):135–6.
18. Walker JL, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):695–700.
 19. Boggess JF, 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].
 20. Seamon LG, et al. Robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1207–13.
 21. Gehrig PA, et al. 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.
 22. Bell MC, et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):407–11.
 23. Zivanovic O, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):431–7.
 24. Martinez A, et al. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2010;118(2):145–50.
 25. Berretta R, et al. Vaginal versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer: a retrospective study in a selective population. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):797–802.
 26. Mariani A, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11–8.
 27. Abu-Rustum NR, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115(2):236–8.

28. Abu-Rustum NR, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113(2):163–9.
29. Khoury-Collado F, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):251–4.
30. Dowdy SC, et al. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy—a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):418–24.
31. Todo Y, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010;119(1):60–4.
32. Todo Y, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375(9721):1165–72.
33. Benedetti Panici P, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707–16.
34. Kitchener H, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–36.
35. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116(3):293–4.
36. Ballester M, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12(5):469–76.
37. Shih KK, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122(3):608–11.
38. Societies, C.o.M.S. Principles for the development of specialty society clinical guidelines. Available from http://www.cmss.org/uploadedFiles/Site/CMSS_Policies/CMSSPrinciplesfortheDevelopmentofSpecialtySocietyGuidelines-September2012.pdf; 2012.

39. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom , Gehrig P, Olawaiye AB, et al, SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393–402
40. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816–23.
41. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(21):1625–34.
42. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249–55.
43. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14–8.
44. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422–31.
45. Geller MA, Ivy J, Dusenbery KE, Ghebre R, Isaksson Vogel R, Argenta PA. A single institution experience using sequential multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in the “sandwich” method for high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):19–23.
46. Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, Downs Jr LS, Judson PL, Carson LF, et al. A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a “Sandwich” method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):112–7.

47. van Niekerk CC, Bulten J, Vooijs GP, Verbeek AL. The association between primary endometrioid carcinoma of the ovary and synchronous malignancy of the endometrium. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:465162.
48. Rabban JT, Calkins SM, Karnezis AN, Grenert JP, Blanco A, Crawford B, et al. Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients: implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2014;38(6):793–800.
49. Daniels MS, Urbauer DL, Zangeneh A, Batte BA, Dempsey KM, Lu KH. Outcomes of screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome by patient-administered checklist. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):619–23.
50. Shah MM, Wright JD. Management of endometrial cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):219–25.
51. Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(7):1170–87.
52. Chao AS, Chao AS, Chao A, Wang CJ, Lai CH, Wang HS. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(1):62–6.
53. Salani R, Backes F, Fung Kee Fung M, Holschneider C, Parker L, Bristow R, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):466–78.
54. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos SM, et al. Uterine neoplasms. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(5):498–531.
55. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer* 2011;128(7):1644–51.
56. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among

postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol 2010;172(12):1394–403.

TABLA 1

Criterios para pacientes con Cáncer de endometrio para manejo conservador

Cáncer de endometrio bien diferenciado, grado 1

Sin invasión miometrial

Sin afectación extrauterina (sin tumor o metástasis de ovario sincrónico, o ganglios retroperitoneales sospechosos)

Métodos de evaluación recomendados

Legrado uterino fraccionado biopsia

Imagenología con resonancia magnética contrastadas

Bipsia bajo guía histeroscópica (opcional)

Estado de los receptores de estrógeno y progesterona, marcadores de pronóstico molecular como p53 (opcional)

Estadificación laparoscópica (opcional) o evaluación laparoscópica de la afección anexial

Sin paridad satisfecha

Sin contraindicación para el manejo médico

La paciente debe firmar un consentimiento informado para su manejo y acepta que esto no es un tratamiento estándar