



CONSENSO INTERSOCIEDADES

Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Endometrio. Junio de 2016



Inter-Society National Consensus on Endometrial Cancer. June 2016

Programa Nacional de Consensos Intersociedades, Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas.

Asociación Médica Argentina, Academia Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Citología, Asociación Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Cancerología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Argentina de Ginecología Oncológica, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires y Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Intersociedades, avalan este consenso multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los tumores de endometrio.

Las instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, institutos nacionales, provinciales, municipales, PAMI, colegios médicos, entidades de medicina prepaga, obras sociales, mutuales, superintendencia de seguros de salud de la nación, hospitales de comunidad, hospitales universitarios y demás entidades relacionadas, y su aplicación por todos los especialistas del país.

Introducción

Epidemiología

El cáncer de cuerpo uterino ocupa el séptimo lugar en frecuencia en el mundo¹. Su incidencia varía, representando el primer cáncer del tracto genital femenino en los países desarrollados, posición que es ocupada por el cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo.

En nuestro país, a pesar de las limitaciones en información estadística y según los datos disponibles en 2011, de las 153.922 muertes registradas en mujeres (tasa de mortalidad específica por sexo 7,4‰), 27.318 correspondieron a muertes por cáncer². Dentro de los 25.699 óbitos por cáncer en los que se especificó la localización primaria, el cáncer de útero fue asignado como causa de muerte en 2.543 defunciones ocupando el cuarto lugar, luego del cáncer de mama, el colorrectal y el de tráquea,

bronquios y pulmón. Con respecto a la localización dentro del útero, 364 casos fueron consignados como cáncer de cuerpo de útero, 953 de cuello y 1.226 de localización no especificada.

La sobrevivencia global a 5 años en países desarrollados se ubica en el orden del 80% y es notablemente mejor que la habitualmente reportada para otros cánceres. Sin embargo, el 25% de las pacientes que presentan tumores diseminados al momento del diagnóstico, recaídas tumorales o con tipos histológicos desfavorables presentan pronósticos mucho más sombríos.

El 90% de los cánceres de endometrio son esporádicos, pero aproximadamente un 10% tiene bases hereditarias. Se han sugerido dos modelos genéticos en el desarrollo del cáncer de endometrio: el síndrome de carcinoma colorrectal no poliposo (síndrome de Lynch II) y la predisposición solo para el cáncer de endometrio, ambos síndromes autosómicos dominantes causados por una mutación germinal en genes reparadores del DNA (MMR)³.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de endometrio son el estado posmenopáusico, un índice de masa corporal (IMC) de 25 mg/m² o más, excesivo consumo de grasas, nuliparidad, anovulación y uso de estrógenos sin oposición progestacional. No obstante, hasta un 50% de las pacientes portadoras de cáncer de endometrio se presentan sin estos factores⁴. La obesidad parece actuar mediante mecanismos múltiples que involucran alteraciones hormonales tanto en la mujer premenopáusica (insulino-resistencia, exceso de andrógenos ováricos, anovulación y déficit crónico de progesterona) como en la mujer posmenopáusica (conversión periférica de andrógenos a estrógenos). La inactividad física, la ingesta calórica, la presión arterial por encima de 140/90 y las altas concentraciones de glucosa son factores predictores independientes adicionales al IMC. Manteniendo un peso normal y siendo físicamente activas, las mujeres pueden reducir sustancialmente su riesgo de cáncer de endometrio.

El uso de tamoxifeno incrementa el riesgo de carcinoma de endometrio; no obstante, el efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia del cáncer de mama y su habitual asociación con lesiones precoces y de bajo grado sustenta continuar su indicación en el contexto del tratamiento de dicha patología⁵.

Las mujeres con síndrome de Lynch tienen un 40 a 60% de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Adicionalmente, presentan un riesgo del 12% de desarrollar cáncer de ovario.

La diabetes ha sido tradicionalmente asociada al cáncer de endometrio. Sin embargo, solo las pacientes con diabetes no insulino dependiente (tipo II), que cursan con niveles elevados de insulina y se comportan como insulino-resistentes tienen mayor riesgo de cáncer de endometrio. La hiperinsulinemia y los altos niveles del factor de crecimiento tipo insulina I se supone poseen potencial neoplásico y, asociados con el aumento de los estrógenos circulantes, son capaces de promover el desarrollo del cáncer.

Bibliografía recomendada

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales información básica. Serie 5 - Número 55. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2011.
3. Parc YR, K Halling KC, Burgart LJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *Int J Cancer*. 2000;86:60-6.
4. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491-505.
5. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:97-112

Presentación clínica y sistemática de diagnóstico

El sangrado vaginal intermitente es el síntoma más frecuente (90%) del cáncer de endometrio y aparece por lo general en etapas tempranas de su evolución. Se presenta como metrorragia de la posmenopausia en el 90-95% de los casos o en forma de sangrado intermenstrual en las pacientes premenopáusicas. Otros síntomas menos frecuentes son el flujo maloliente (generalmente en estadios avanzados) o en «lavado de carne», y el dolor pelviano difuso por compromiso extrauterino o de tipo cólico por la existencia de una hemato/piometra. Es excepcional el debut con una metástasis a distancia.

En relación directa con los factores de riesgo epidemiológicos que influyen en el desarrollo de esta enfermedad hay que considerar, paralelamente al cuadro clínico ginecológico, la frecuente presencia de comorbilidades, como obesidad, diabetes, hipertensión, que influirán en las decisiones terapéuticas y en la tasa de complicaciones a los tratamientos instituidos.

El examen ginecológico, que no siempre permite comprobar la presencia de sangre en vagina, muestra generalmente un cuello sin lesión macroscópica, un cuerpo involutivo, acorde a la situación menopáusica o algo globuloso, pero móvil y anexos no individualizables, ya que en el 75% de los casos la enfermedad es inicial y limitada al cuerpo uterino.

La sistemática diagnóstica estándar incluye:

- Ecografía transvaginal
- Biopsia endometrial ambulatoria
- Dilatación y raspado uterino fraccionado con/sin histeroscopia.

La ecografía transvaginal es un método complementario útil, que tiene una alta sensibilidad (90%) y una aceptable especificidad diagnóstica (54%) para un espesor endometrial de 5 mm. Con un punto de corte de 3 mm la probabilidad de cáncer endometrial ante resultados negativos se reduce del 10 al 0,7%.

Es particularmente recomendable en aquellas pacientes con sintomatología dudosa de metrorragia, para discriminar los casos que pueden quedar en control de aquellos que requieren ser biopsiados. Sin embargo, ante un cuadro comprobado de metrorragia de la posmenopausia o ante la reiteración del síntoma, la investigación histológica es mandatoria, independientemente del resultado de la ecografía.

La biopsia ambulatoria por aspiración endocavitaria con cánula Pipelle o VABRA presenta una tasa de detección para el cáncer de endometrio de 99,6% y de 97,1% respectivamente, pero requiere de un orificio cervical interno complaciente. En los casos de sospecha firme puede reemplazar al procedimiento quirúrgico bajo anestesia, siempre y cuando el resultado patológico sea positivo y la muestra sea satisfactoria para la determinación del tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral. También puede ser utilizada en el tamizaje de pacientes asintomáticas con riesgo aumentado, aunque el mismo no ha demostrado real valor.

En pacientes posmenopáusicas con sangrado vaginal comprobado proveniente de la cavidad uterina el método clásico para el diagnóstico del carcinoma de endometrio es la dilatación y raspado biopsico fraccionado bajo anestesia general, que no solo permite obtener material para estudio histológico, sino que también posibilita un adecuado examen pelviano vaginal y rectal.

En los últimos años se ha incorporado la histeroscopia como método diagnóstico. Si bien se han reportado casos de diseminación intraperitoneal de células tumorales por el uso de este método, la evidencia disponible no ha demostrado que esta circunstancia empeore el pronóstico, por lo que se considera que la biopsia dirigida por histeroscopia es el *gold standard* en la evaluación diagnóstica del carcinoma endometrial, ya que presenta como ventaja sobre el procedimiento a ciegas la posibilidad de determinar la localización y extensión del tumor y seleccionar el sitio más adecuado para la toma de la muestra.

Evaluación preoperatoria del cuello uterino: aunque no es frecuente el compromiso cervical estromal a partir de un carcinoma primario endometrial y la estadificación final de la enfermedad es quirúrgica, es siempre aconsejable el control preoperatorio del cuello uterino mediante un raspado endocervical o una biopsia cervical si hubiera alteraciones en el exocervix. En el caso de no poder precisar el origen primario corporal o cervical de un adenocarcinoma que compromete ambos sectores se tendrán en cuenta:

- el perfil epidemiológico
- la ecografía transvaginal con magnitud de la masa tumoral endocavitaria
- el estudio inmunohistoquímico
- la evaluación histeroscópica del endocervix y el endometrio.

Una vez confirmado el diagnóstico, la paciente debe ser sometida a un cuidadoso examen físico general, particularmente de los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares con punción aspirativa de cualquier hallazgo sospechoso. Se realizarán, además, estudios complementarios que deben incluir una tomografía computada

(TC) de tórax, laboratorio completo (incluido hepatograma) y de ser posible una resonancia magnética (RM) o una TC de abdomen y pelvis con contraste para evaluar el compromiso retroperitoneal y las metástasis a distancia.

La RM permite determinar con mejor precisión que la TC la profundidad de invasión miometrial y el compromiso cervical, lo que resulta muy útil para planificar la estrategia quirúrgica en el preoperatorio. La cistoscopia y la rectosigmoidoscopia se solicitan solo en caso de sospecha clínica de invasión de estos órganos. El CA 125 puede hallarse elevado en pacientes con enfermedad extrauterina (80-90%), pero no se aconseja su dosaje de rutina. Existe evidencia de que la tomografía por emisión de positrones (PET) sería superior a la TC y la RM en la determinación de metástasis ganglionares y hematógenas.

Diagnóstico por imágenes

Ecografía transvaginal

La ecografía transvaginal es un método complementario útil que tiene una alta sensibilidad (90%) y una aceptable especificidad diagnóstica (54%) para un espesor endometrial de 5 mm. Con un punto de corte de 3 mm la probabilidad de cáncer endometrial ante resultados negativos se reduce de 10% a 0,7%.

Además, particularmente cuando el espesor es mayor de 5 mm, tiene gran importancia la evaluación ecográfica morfológica y vascular (si bien en su mayoría los signos son poco específicos y existe superposición con hallazgos en patología benigna).

*Evaluación morfológica

Con escala de grises se debe valorar si el endometrio es heterogéneo, asimétrico, si presenta áreas hipoecogénicas o se observan imágenes focales.

Si se identifica colección endocavitaria medir su espesor y medir ambos labios endometriales sumándolos (una colección laminar endocavitaria carece de valor patológico).

La interfase endometrio-miometrio debe ser examinada detalladamente ya que cuando existe infiltración miometrial tumoral se observa distorsión e irregularidad de la misma. También es necesario consignar si no es posible delimitar adecuadamente la cavidad (lo cual también puede deberse a infiltración tumoral del miometrio).

*Evaluación vascular

Con Doppler color se debe evaluar el grado de vascularización: ausente, escasa o abundante; ordenada o anárquica, tanto del endometrio como de la interfase endometrio-miometrio, consignando si se observan vasos que atraviesen la misma. La hipervascularización endometrial y subendometrial es más frecuente en carcinomas que en lesiones benignas.

Si bien generalmente es suficiente con la evaluación transvaginal para visualizar adecuadamente el endometrio, la presencia de adenomiosis y miomas puede dificultar técnicamente el estudio pudiendo ser útil también realizar un abordaje suprapúbico con vejiga llena.

La valoración del endometrio en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anormal es más compleja, debe realizarse en posmenstruo inmediato y en este caso toma un rol preponderante la evaluación morfológica y vascular.

La histerosonografía (instilación endocavitaria de solución fisiológica) también es útil para caracterizar y definir patología focal o difusa.

Resonancia magnética de alta resolución

La realización pretratamiento de RM de alta resolución (cortes de 3-4mm de espesor) con equipos adecuados (de al menos 1.5 Tesla, cerrados) y personal entrenado que realice e interprete el estudio define con alta eficacia diagnóstica el tamaño tumoral, el compromiso miometrial (superficial o profundo), el compromiso cervical y de órganos vecinos, y la presencia de adenomegalias.

Es muy importante que el radiólogo integre el equipo multidisciplinario que abordará esta patología.

En úteros involutivos o con presencia de miomas o adenomiosis puede dificultarse la valoración de infiltración miometrial. Particularmente en estos casos es de extrema utilidad la utilización de gadolinio (contraste endovenoso) con secuencias dinámicas. Asimismo, la presencia de contraste permite evaluar con mayor precisión el compromiso de mucosa rectal y vesical.

Protocolo de estudio RM

Preparación de la paciente:

- Ayuno de 4 horas
- Vejiga en semirepleción.
- Inyección intramuscular de antiperistáltico

Secuencias recomendadas:

- Secuencias en ponderación T2 cortes sagital, axial y coronal con respecto al endometrio.
- Si se sospecha compromiso cervical, agregar secuencia ponderada en T2 en corte axial con respecto al cuello uterino.
- Agregar al menos una secuencia en corte axial ponderada en T2 para evaluar abdomen y retroperitoneo.
- Secuencia en ponderación T1 supresión grasa con gadolinio axial con respecto al endometrio (deben realizarse secuencias volumétricas dinámicas, lográndose mejor diferenciación entre el carcinoma y el miometrio a los 90-150 segundos posinyección de contraste endovenoso).
- Secuencias de difusión.

El reporte del estudio debe informar:

- Tamaño tumoral.
- Presencia o ausencia de compromiso miometrial (si es positivo, determinar si es mayor o menor del 50% del espesor del mismo y en qué sector del miometrio).
- Presencia o ausencia de compromiso endo y miocervical.
- Extensión a vejiga y recto.
- Presencia o ausencia de adenomegalias o ganglios de menor tamaño de aspecto patológico.

TC con contraste endovenoso

El estudio de tórax, abdomen y retroperitoneo es adecuado mediante este examen (debe realizarse con contraste oral y endovenoso). Si bien su resolución a nivel de la pelvis es menor que la RM, siendo limitado su rendimiento para valorar el compromiso miometrial, de miocervix y órganos adyacentes, con los equipos de última generación, de múltiples detectores (*multislice*) es posible realizar reconstrucciones volumétricas y multiplanares optimizando el examen.

Anatomía patológica

Clasificación Organización Mundial de la Salud (OMS) 2014

Tumores y precursores epiteliales

- Precursores
 - Hiperplasia sin atipia
 - Hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial
- Carcinomas endometriales
 - Carcinoma endometrioide
 - con diferenciación escamosa
 - velloglandular
 - secretor
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma seroso intraepitelial endometrial
 - Carcinoma seroso
 - Carcinoma de células claras
 - Tumores neuroendocrinos
 - Tumor neuroendocrino de bajo grado
 - Tumor carcinoide
 - Tumor neuroendocrino de alto grado
 - Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - Adenocarcinoma mixtos
 - Carcinoma indiferenciado
 - Carcinoma desdiferenciado

Hiperplasia endometrial

Se define a la hiperplasia endometrial como un proceso complejo, de proliferación exagerada, que afecta tanto a las células epiteliales como a las del estroma endometrial. Es producto de la estimulación estrogénica prolongada (hiperestrogenismo absoluto o relativo), no contrarrestada por la progesterona.

La OMS en el fascículo del año 1994 reconocía 4 subtipos de hiperplasia endometrial: la hiperplasia sin atipia, simple o compleja; o la hiperplasia con atipia, simple o compleja (adenomatosa). En el año 2014 la OMS propuso una nueva terminología para las hiperplasias endometriales en las que se analizaban distintas eventualidades ([tabla 1](#)).

Las hiperplasias sin atipia son proliferaciones policlonales que comprometen glándulas y estroma endometrial y son la respuesta a la estimulación estrogénica prolongada. La morfología es variable y depende de la dosis y tiempo de

Tabla 1 Nueva terminología propuesta por la OMS en el 2014 para las hiperplasias endometriales

| Nomenclatura | Funcionalidad | Riesgo cáncer | Tratamiento |
|------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Hiperplasia sin atipia | Efecto estrogénico prolongado | 1-5% | Hormonal sintomático |
| Hiperplasia atípica (EIN) | Precancerosa | 25% | Hormonal o quirúrgica |
| Adenocarcinoma endometrioide | Maligna | - | Quirúrgica. Evaluar estadio |

exposición, por lo que el cuadro puede variar de acuerdo con la historia de la paciente.

El cuadro histológico de la hiperplasia sin atipias consiste en la presencia de una proliferación desordenada de glándulas que afectan toda la mucosa endometrial y que pueden adoptar morfología quística, tubular o ramificada. La citología es similar en todas las zonas examinadas y esto es el reflejo de que todo el endometrio responde de igual forma a la exposición de las hormonas, lo cual permite diferenciarlo de la hiperplasia atípica. El cuadro se caracteriza por glándulas con morfología de la fase proliferativa.

La hiperplasia atípica o la neoplasia endometrial intraepitelial es una lesión premaligna monoclonal. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de atipia nuclear. Desde el punto de vista arquitectural se caracteriza por la existencia de glándulas irregulares en cuanto a tamaño y forma, brotes o invaginaciones que pueden proyectarse a la luz glandular, y escaso estroma.

La atipia que caracteriza a esta hiperplasia consiste en estratificación con presencia de hasta cuatro capas de células, pérdida de la polaridad y existencia de núcleos vesiculosos, hiper cromáticos con nucléolo prominente.

Tipos clínico-patológicos de carcinoma endometrial

Hallazgos clínicos, epidemiológicos e histológicos permiten dividir al carcinoma endometrial en dos categorías (tabla 2):

- 1) Carcinomas asociados con hiperplasia, por vía de hiperestimulación estrogénica.
- 2) Carcinomas no asociados con hiperplasias, originados por un mecanismo independiente de la estimulación hormonal.

Carcinomas asociados con hiperplasia endometrial

Se observan en mujeres jóvenes o perimenopáusicas, con antecedente de estímulo estrogénico sin oposición de la progesterona. Pueden estar asociados a hiperplasias endometriales (H. atípica). Suelen ser de bajo grado, con tipo histológico de buen pronóstico, con invasión miometrial superficial, sin embolias vasculares, con receptores hormonales positivos y buena evolución.

Carcinomas no asociados con hiperplasia endometrial

En general se presentan en pacientes añosas, tienen poca relación con los estrógenos y se asocian a un endometrio atrófico. La mayoría muestra un alto grado, con tipo histológico de mal pronóstico e invasión miometrial profunda. Es frecuente la presencia de embolias vasculares. Se asocia con receptores hormonales negativos y estas pacientes tienen mala evolución.

Tabla 2 Tipos clínico-patológicos de carcinoma endometrial

| | TIPO I | TIPO II |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Estatus menopausia | Pre y perimenopausia | Posmenopausia |
| Estímulo estrogénico | Presente | Ausente |
| Hiperplasia | Presente | Ausente |
| Grado histológico | Bajo | Alto |
| Invasión miometrial | Mínima | Extensa |
| Subtipo histológico | Endometrioide | Seroso |
| | Mucinoso | Células claras |
| | Vello glandular | Indiferenciado |
| | | Endometrioide G3Carcinosarcoma |
| Receptores E y P | 70 - 73% | 19 - 24% |
| Comportamiento | Benigno | Agresivo |
| Alteraciones genéticas | MSI (Lynch 75% - ESP 30%) | LOH |
| | PTEN (30 - 54%) | P53 (90%) |
| | Kras (10 - 30%) | E-Cadherina (80%) |
| | Pik3CA (40%) | Her-2/neu (20% - 40%) |
| | CTNNB1 (βCATENINA 20%) | STK15 (60%) |

Macroscopia

Los carcinomas de endometrio se encuentran en el fondo uterino, pero algunos pueden ubicarse en el istmo. La macroscopia de estos tumores es una masa única que ocupa la cavidad endometrial. En general son lesiones exofíticas, blanquecino-parduscas, a veces friables, que van invadiendo en profundidad el miometrio. En casos avanzados puede verse invasión de la serosa y del cuello uterino.

Tipos histológicos

Carcinomas tipo I

Adenocarcinoma endometriode

Es un adenocarcinoma compuesto por glándulas que se asemejan a las glándulas endometriales normales. Este grupo de carcinomas se acompaña de hiperplasia endometrial en aproximadamente un 33% de las piezas de histerectomía estudiadas. Representa un espectro de tumores con diferente grado de diferenciación, desde los bien diferenciados –difícil de distinguirlos de las hiperplasias atípicas– hasta los poco diferenciados, que pueden ser confundidos con el carcinoma seroso, indiferenciado o con diferentes sarcomas.

Se gradúan histológicamente en bien diferenciado G1, caracterizado por una proliferación de glándulas ramificadas muy próximas entre sí, constituyendo pequeñas cribas, proyecciones papilares o finos puentes endoluminales. El estroma interpuesto es escaso y rara vez desmoide. El adenocarcinoma G1 tiene menos de un 5% de crecimiento sólido.

El semidiferenciado G2 muestra menor tendencia a la formación de estructuras tubuladas y muestra entre un 5 y 50% de crecimiento en un patrón sólido. Se suele acompañar de una mayor atipia citológica y mayor actividad mitótica.

En el poco diferenciado G3 el crecimiento sólido es predominante, mayor del 50%. La atipia citológica y el conteo mitótico suelen ser mayores que en las formas más diferenciadas.

El grado nuclear se clasifica de 1 a 3, siendo el pleomorfismo nuclear escaso en el 1 y muy marcado en el grado 3.

Variantes de carcinoma endometriode

- Adenocarcinoma endometriode con diferenciación escamosa: focos de diferenciación escamosa son encontrados hasta en un 25% de los carcinomas endometrioides clásicos. En la actualidad esta denominación es independiente del componente escamoso, sea este benigno (adenocantoma) o maligno (adenoesquamoso). Es importante saber reconocer esta diferenciación escamosa y no debe considerarse a este sector como una parte sólida que aumentaría el grado de diferenciación del tumor.

La diferenciación de los elementos escamosos es en general similar a la del componente glandular y el comportamiento biológico es similar con respecto a las metástasis ganglionares, aunque la presencia de elementos escamosos está asociada con incremento de probabilidad de sobrevida.

- Carcinoma endometriode con diferenciación papilar o velloglandular: son neoplasias bien diferenciadas, compuestas por finas y largas papilas revestidas por células

cilíndricas pseudoestratificadas, con leve a moderada atipia citológica. Estos tumores habitualmente están asociados a adenocarcinoma clásico o hiperplasia endometrial. En un reciente estudio se observó que cuando el componente invasor miometrial presentaba patrón papilar, hubo mayor tendencia a la invasión vascular y diseminación a distancia. El diagnóstico diferencial más importante es con el carcinoma seroso y el carcinoma de células claras papilar.

- Adenocarcinoma endometriode variante secretora: la edad promedio de aparición es 58 años. Es una variante de bajo grado. Las glándulas que lo constituyen presentan vacuolización supra e infranuclear que recuerda a un endometrio secretor temprano. Estos cambios han sido observados *de novo* o después de terapias progestacionales. La atipia citológica es mínima, invade superficialmente el miometrio y está asociada a buen pronóstico. Los diagnósticos diferenciales son con el carcinoma de células claras, el carcinoma mucinoso y el adenocarcinoma con diferenciación escamosa.
- Adenocarcinoma endometriode variante de células ciliadas: es una muy rara variante de carcinoma endometriode de muy buen pronóstico. Está predominantemente compuesto por glándulas revestidas por células neoplásicas ciliadas. Las cilias pueden protruir dentro de pequeñas vacuolas citoplasmáticas. Esta variante histológica debe ser distinguida de la metaplasia ciliada atípica.

Carcinoma mucinoso

Este tipo constituye solo un 10% de los carcinomas endometriales. Para designarlos tumores mucinosos más de un 50% de la proliferación debe contener mucina intracitoplasmática o en luces glandulares. Esta neoplasia es habitualmente bien diferenciada. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el adenocarcinoma endocervical. La localización del tumor y la frecuente asociación con la hiperplasia endometrial con zonas de transición permite el correcto diagnóstico del origen de la neoplasia.

Una variante de este tumor es el adenocarcinoma microglandular. Histológicamente está constituido por células atípicas dispuestas en pequeños nidos o conformando glándulas con núcleos uniformes con escasa atipia y mitosis. La mayoría de las células contiene abundante mucina intracitoplasmática y numerosos neutrófilos endoluminales o en el estroma. El principal diagnóstico diferencial es con la hiperplasia microglandular cervical.

Carcinomas tipo II

Carcinoma seroso

También denominado «carcinoma seroso papilar», histológicamente recuerda un carcinoma seroso de ovario. Con este último comparte la alta agresividad y la diseminación abdominal en el momento de la cirugía. Se observa habitualmente en la séptima década de la vida. Está asociado con endometrio atrófico y transformación neoplásica *in situ* de la mucosa. Puede combinarse con otros tipos histológicos o localizarse en un pólipos endometrial.

Microscópicamente se caracteriza por marcada atipia citológica con pleomorfismo, hiperchromasia, nucléolos gigantes y numerosas mitosis. Es frecuente el hallazgo de

invasión miometrial profunda y la presencia de numerosas embolias vasculares. La presencia de lesiones serosas papilares *in situ*, similares a las endometriales en endocérnix, trompa de Falopio, ovario o serosa peritoneal, apoya la tesis de la carcinogénesis *de novo* multifocal, mulleriana de esta neoplasia.

Los principales diagnósticos diferenciales son con tumor primitivo ovárico, carcinoma velloglandular, carcinoma de células claras o metaplasia papilar sincicial.

Carcinoma de células claras

La edad promedio de aparición es 67 años. Para denominarlo así más de un 50% de la proliferación debe tener células claras. El patrón arquitectural de este tumor puede ser papilar, sólido, tubular o quístico; y citológicamente está caracterizado por células poligonales, con citoplasma claro, rico en glucógeno, configuración de las células en tachuela o *Hobnail* y grandes núcleos pleomórficos e hiperocrómicos. La transformación hialina del estroma y la presencia de cuerpos hialinos en el eje de las papilas son características de este tumor.

Los principales diagnósticos diferenciales deben realizarse con el carcinoma seroso papilar, con el que puede combinarse, el carcinoma endometrioide con diferenciación escamosa, el carcinoma secretor y la reacción de Arias Stella.

Recientemente se han postulado dos categorías de carcinoma de células claras: tumores agresivos relacionados con el carcinoma seroso y un subtipo de comportamiento más favorable relacionado con el carcinoma endometrioide.

Carcinoma escamoso

Su diagnóstico solo debe ser realizado en ausencia de adenocarcinoma endometrial o de neoplasia escamosa cervical. Se asocia frecuentemente a procesos irritativos, endometritis y piometra.

Carcinoma indiferenciado

Constituye menos del 2% de las neoplasias endometriales. Habitualmente son grandes tumores, con enfermedad intraabdominal diseminada en el momento del diagnóstico. Histológicamente son células atípicas, dispuestas en nidos, cordones o rosetas con necrosis zonal o aislada, invasión miometrial profunda y compromiso vascular. Estos tumores son frecuentemente reactivos con enolasa neuroespecífica y negativos con cromogranina o sinaptofisina. Su pronóstico es malo.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse con condrosarcomas, linfomas y corioncarinomas. El diagnóstico diferencial más importante es con el carcinoma endometrioide poco diferenciado G3, ya que el pronóstico de los carcinomas indiferenciado es peor. Silva, en las jornadas de Patología realizadas este año en Buenos Aires, hizo hincapié en este tipo tumoral, que en su serie corresponden al 9%, que se presentan a los 58 años y tienen una alta mortalidad.

Carcinoma desdiferenciado: se lo denomina cuando se encuentra adenocarcinoma endometrioide bien o moderadamente diferenciado con carcinoma indiferenciado.

Factores pronósticos convencionales en el carcinoma endometrial

Tipo histológico

El grupo de los carcinomas asociados a hiperplasia, adenocarcinoma endometrioide y sus variantes tienen habitualmente buen pronóstico. En cambio los carcinomas serosos y de células claras asociados a endometrio atrófico tienen en general muy mala evolución.

Diferenciación del tumor

El grado de diferenciación histológica ha sido aceptado como un indicador sensible de pronóstico. El grado del tumor también se relaciona con profundidad de invasión miometrial. Con lesiones G1 la infiltración miometrial está ausente o es superficial, mientras que en las de grado 3 suele ser profunda.

Invasión miometrial

La profundidad de invasión miometrial ha sido considerada durante mucho tiempo como de importancia pronóstica. Jones, sobre 910 casos, halló sobrevida a 5 años en el 65% de las pacientes cuando la invasión tumoral distaba de la serosa a menos de 5 mm y en el 97% cuando fue mayor de 10 mm.

Como ya se mencionó la profundidad de invasión se correlaciona con el grado del tumor y el de los ganglios.

Citología peritoneal

La evaluación citológica de los lavados peritoneales tiene también implicancia pronóstica. Es poco frecuente en el estadio I. En los lavados positivos se observó correlación con otros parámetros pronósticos, como grado tumoral, profundidad de invasión miometrial, infiltración del istmo o cuello y compromiso ganglionar.

Invasión vascular y metástasis linfática

El compromiso vascular y ganglionar también tiene valor pronóstico y se correlaciona con estadio, grado del tumor y profundidad de invasión miometrial.

Metástasis anexial

El carcinoma de endometrio con frecuencia da metástasis anexiales. En el estadio I se ha observado enfermedad metastásica oculta en un 7%.

La frecuencia de compromiso anexial metastásico está asociada con mayor riesgo de recurrencia y se correlaciona con otras variables, como profundidad de invasión y sitio de origen del tumor.

Factores pronósticos moleculares en carcinoma endometrial

Receptores hormonales

La mayoría de los carcinomas endometrioides conservan la expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (PR), representando una manifestación de diferenciación. Se ha reportado que la presencia de RE es un predictor de sobrevida, mientras que la PR era un factor pronóstico favorable y de mayor sensibilidad al tratamiento con progestágenos.

P53

La mutación o sobreexpresión del P53 en el carcinoma endometrial se ha visto asociada a factores de mal pronóstico, alto grado de FIGO, tipos agresivos (por ej. seroso) y aumento de la profundidad de invasión. Los resultados de estudios multivariados avalan su utilidad como factor pronóstico.

Her-2 neu

La amplificación o expresión del HER-2neu ha sido asociada con estadios avanzados y tipos agresivos (por ej. células claras) y aumento de la profundidad de invasión. Adquiere actualmente importancia en el eventual tratamiento con trastuzumab.

Pten

Los carcinomas endometrioides con Pten mutado se dan en pacientes más jóvenes, bajo grado histológico y pronóstico favorable.

Ploidia

Dos tercios de los carcinomas endometriales son diploides y muestran menor profundidad de invasión miometrial, mejor diferenciación y una sobrevida generalmente mayor.

BCL-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2 y marcadores de apoptosis)

Su disminución se asocia con factores de mal pronóstico y en estudios multivariados su pérdida se asoció a probabilidad de metástasis ganglionares y recurrencia tumoral.

Marcadores de proliferación

Se pueden estudiar varios aspectos de la proliferación tisular, entre ellos AgNOR, fracción de fase S, PCNA, Ki-67, Ki-55 y MIB-1. De todos ellos, el Ki-67 sería considerado un potencial pronosticador de evolución.

Tabla 3 Estadificación clínica del carcinoma de endometrio

| ESTADIO | CARACTERÍSTICAS |
|------------|---|
| I | <i>Confinado al cuerpo uterino</i> |
| Ia G 1 2 3 | Cavidad uterina < 8 cm |
| Ib G 1 2 3 | Cavidad uterina > 8 cm |
| II | <i>Afecta al cuerpo y al cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.</i> |
| III | <i>Se extiende fuera del útero pero no fuera de la pelvis verdadera.</i> |
| IV | <i>Se extiende fuera de la pelvis verdadera o afecta a la vejiga o recto</i> |
| IVa | Diseminado a órganos adyacentes |
| IVb | Diseminado a órganos distantes |

Angiogénesis

La vascularización tumoral ha sido asociada con alto grado, poca diferenciación e invasión linfática. Las altas cuentas de densidad microvascular han sido un predictor estadísticamente significativo de disminución de la sobrevida, independiente de otros factores de riesgo comunes.

El informe anatomopatológico debe incluir

- Macrosocopia
- Tamaño del útero
- Tumor: tamaño, ubicación, invasión de miometrio (mitad interna o externa), invasión de cuernos, istmo y cuello uterino, anexos.
- Microscopia
- Tipo histológico
- Grado nuclear, mitótico y de diferenciación: el grado de diferenciación histológica debe modificarse en un grado cuando la atipia nuclear es mayor
- Presencia de embolias vásculo-linfáticas
- Patrón de infiltración
- Invasión miometrial y de compromiso microscópico de anexos, istmo, cuello uterino
- Ganglios linfáticos
- Lavado peritoneal
- Diagnóstico: tipo histológico, grado de diferenciación, tamaño tumoral, invasión miometrial.

Estadificación

La estadificación propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es la más comúnmente usada en el cáncer de endometrio. Los criterios originales para la estadificación del cáncer endometrial (FIGO 1970: estadificación clínica) solo usaban información obtenida de la evaluación prequirúrgica (examen físico y legrado biopsico fraccionado). Esta estadificación solo debe realizarse en pacientes que no sean candidatas a la cirugía debido a una mala condición clínica y/o extensión de la enfermedad.

Múltiples estudios han demostrado que la estadificación clínica es inexacta y no refleja la verdadera extensión de la enfermedad en un 15 a 20% de las pacientes (tabla 3).

Tabla 4 Estadificación del cáncer de endometrio FIGO 2009

| Estadio | Características |
|---|---|
| I | Tumor confinado al cuerpo del útero |
| IA | Tumor confinado al endometrio o invasión miometrial $\leq 50\%$ |
| IB | Invasión miometrial $> 50\%$ |
| II | Compromiso cervical |
| Invasión del estroma cervical que no se extiende más allá del útero | |
| III | Extensión extrauterina |
| IIIA | Tumor que invade serosa uterina y/o anexos* |
| IIIB | Compromiso vaginal directo o metastásico |
| IIIC | Compromiso ganglionar pelviano o paraaórtico |
| IIIC1 | Ganglios pelvianos positivos |
| IIIC2 | Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pelvianos positivos |
| IV | Mayor extensión |
| IVa | Compromiso de la mucosa de la vejiga o del recto |
| IVb | Metástasis a distancia, compromiso de otros órganos abdominales o ganglios inguinales |

* El grado de diferenciación (G) debe consignarse en cada estadio

* La citología positiva debe reportarse, pero ya no se incluye en la estadificación porque no se considera un factor de riesgo independiente.

La subestadificación de la clasificación clínica y la posibilidad de identificar múltiples factores pronósticos con el examen patológico completo motivó a la FIGO a un cambio en el sistema de clasificación, implementando la estadificación quirúrgica-patológica que incluye grado histológico, invasión del miometrio, compromiso cervical y extensión extrauterina de la enfermedad (incluyendo metástasis ganglionares).

La FIGO y la AJCC actualizó en 2009 estos criterios de estadificación quirúrgicos, los cuales siguen vigentes actualmente (tabla 4).

Principios de la estadificación quirúrgica en el cáncer endometrial

La estadificación quirúrgica permite obtener información patológica completa y datos pronósticos en los que se basan las decisiones para el tratamiento adyuvante.

El procedimiento de estadificación quirúrgica que es necesario realizar para determinar el estadio de la enfermedad depende de la evaluación preoperatoria e intraoperatoria, realizada por un equipo con experiencia en imágenes, anatomía patológica y ginecología oncológica.

Durante la cirugía, las estructuras intraperitoneales deben ser cuidadosamente evaluadas, y las zonas sospechosas deben biopsiarse. Aunque la citología por sí sola no afecta la clasificación de la FIGO, los resultados de la citología todavía deben obtenerse y reportarse, porque la citología positiva es un factor de riesgo.

Es importante que el patólogo se encuentre disponible para realizar la evaluación intraoperatoria de la pieza quirúrgica, valorando el tamaño y localización del tumor, el grado de compromiso miometrial y cervical.

Los ganglios linfáticos sospechosos a la palpación deben ser extirpados para confirmar o descartar enfermedad metastásica. La estadificación FIGO exige el conocimiento del estado de los ganglios por su valor pronóstico, aunque no hay suficiente evidencia que la linfadenectomía sistemática cumpla un rol terapéutico. Por otro lado, este procedimiento no está exento de morbilidad (del 3 al 38%) y su realización requiere de un equipo entrenado de cirujanos ginecólogos-oncólogos. Estos hechos, sumados al buen pronóstico que en términos generales tienen las pacientes con carcinoma endometrioide limitado al útero (estadio Ia), son los principales argumentos en contra de la linfadenectomía sistemática.

La decisión de realizar una linfadenectomía puede hacerse en base a los hallazgos preoperatorios e intraoperatorios.

Actualmente se encuentra en investigación, en pacientes seleccionadas con carcinoma de endometrio limitado al cuerpo uterino, la técnica del ganglio centinela, la cual presenta una menor morbilidad que la linfadenectomía estándar.

Resumiendo, los procedimientos de estadificación quirúrgica son:

Anexohisterectomía total extrafascial. Puede ser realizada por diferentes vías de abordaje: vía laparotómica, vía vaginal o técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia o cirugía robótica).

Evaluación macroscópica del peritoneo, diafragma y superficies serosas con biopsias de lesiones sospechosas con el objetivo de excluir enfermedad extrauterina.

La citología peritoneal no modifica el estadio; no obstante, FIGO y AJCC (American Joint Committee on Cancer) continúan recomendando su realización y reporte.

La omentectomía debe realizarse en carcinomas serosos, células claras o carcinosarcoma.

La linfadenectomía pelviana (ganglios ilíacos comunes, externos e internos y obturadores) y paraaórtica, de la región inframesentérica e infrarrenal, estaría indicada en: tumores de tipo histológico desfavorable (carcinoma de tipo II), compromiso miometrial mayor del 50%, compromiso del estroma cervical, adenopatías sospechosas y compromiso extrauterino de la enfermedad.

Tratamiento quirúrgico según estadios

Estadio I: Enfermedad limitada al cuerpo uterino

Estadio IA

Histología endometrioide.

- G1, G2
- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Anexohisterectomía total extrafascial (Piver I)
- G3
- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Anexohisterectomía total extrafascial.
- Linfadenectomía pelviana y lumboaórtica

Estadio IB

Histología endometrioide.

- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Anexohisterectomía total extrafascial
- Linfadenectomía pelviana y lumboaórtica

Histologías desfavorables independientemente de la profundidad de invasión miometrial.

- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Anexohisterectomía total extrafascial
- Omentectomía.
- Linfadenectomía pelviana bilateral y lumboaórtica hasta los pedículos vasculares renales
- Biopsias peritoneales múltiples

Estadio II: enfermedad propagada al cuello uterino

Histología endometriode. Ante la presencia de compromiso del estroma cervical por biopsia cervical o resonancia magnética nuclear:

- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Colpoanexohisterectomía radical (Piver III)
- Linfadenectomía pelviana y lumboaórtica

Histologías desfavorables.

- Lavado peritoneal y toma de muestra para citología
- Colpoanexohisterectomía radical (Piver III)
- Linfadenectomía pelviana y lumboaórtica
- Omentectomía
- Biopsias peritoneales múltiples

Factores pronósticos

Si bien el estadio de la enfermedad es la variable más importante que afecta la supervivencia, se han identificado otros factores pronósticos de recurrencia o supervivencia, los cuales se pueden dividir en factores uterinos, extrauterinos e histológicos.

Uterinos

Tamaño tumoral: es un factor pronóstico importante de metástasis ganglionar y de supervivencia. En tumores de 2 cm o menos se encontró afectación ganglionar en un 4% de las pacientes, en contraste con el 15% cuando el tumor era mayor de 2 cm.

Ubicación del tumor: el compromiso del istmo, del cuello uterino o de ambos se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad extrauterina, metástasis ganglionar y recurrencia.

Profundidad de invasión miometrial: el compromiso de la mitad externa del miometrio se asocia con el aumento de la probabilidad de afectación ganglionar, extrauterina y de recurrencia.

Extrauterinos

Edad: la supervivencia es mayor en las pacientes más jóvenes (menores de 50 años). El aumento de la recurrencia en pacientes mayores también se ha relacionado con una mayor incidencia de tumores de Grado 3 o subtipos histológicos menos favorables.

Compromiso ganglionar: el factor pronóstico más importante en el cáncer de endometrio en estadio clínico inicial

es la metástasis ganglionar. La tasa de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis de los ganglios linfáticos fue del 54% comparada con el 90% en las pacientes sin metástasis ganglionares.

Comorbilidades

Histopatológicos

Invasión vascular linfática: es un factor pronóstico independiente con una incidencia del 27% de compromiso de ganglios pelvianos y un 19% de ganglios paraaórticos.

Grados de diferenciación histológica: el G está fuertemente asociado con el pronóstico. Los tumores indiferenciados se asocian con invasión miometrial profunda, compromiso cervical, metástasis ganglionar, recurrencia local y a distancia.

Subtipos histológicos: los subtipos no endometrioides tienen un incremento del riesgo de recurrencia y de diseminación a distancia.

Tratamiento adyuvante de carcinoma de endometrio según grupos de riesgo

La definición de los grupos de riesgo debe tener valor clínico y pronóstico para una adecuada indicación de la terapia adyuvante. Los factores pronósticos clinicopatológicos incluyen: edad, estadio FIGO, la profundidad de invasión del miometrio, grado de diferenciación tumoral, invasión vículo- linfática y el tipo histológico tumoral (endometriode vs. no endometriode).

Descripción de los grupos de riesgo según el consenso 2015 de European Society of Medical Oncology (ESMO), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Y European Society Therapeutic Radiology Oncology (ESTRO)

1. Riesgo bajo: EI, endometriode, G1-2, $\leq 50\%$ de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa.

2. Riesgo intermedio:

2.1. Riesgo intermedio bajo

- EI, endometriode, G1-2, $\geq 50\%$ de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa

2.2 Riesgo intermedio alto

- EI, endometriode, G3, $\leq 50\%$ independientemente del estado de invasión linfovascular

- EI, endometriode, G1-2, invasión linfovascular positiva confirmada, independientemente de la profundidad de invasión miometrial

3. Riesgo alto:

- EIB endometriode, G3, independientemente de la invasión linfovascular

- EI y EIII sin enfermedad residual

- Carcinomas no endometrioides (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma)

4. Cánceres avanzados –metástasicos:

- EIII con enfermedad residual y EIVA
- EIVB

Ayudante según grupo de riesgo

Tratamiento ayudante del carcinoma de endometrio de bajo riesgo

En pacientes de bajo riesgo (EI, endometriode, G1-2, $\leq 50\%$ de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa) no se recomienda tratamiento ayudante.

Tratamiento ayudante del carcinoma de endometrio de riesgo intermedio bajo

En los pacientes con riesgo intermedio (EI endometriode, grado 1-2, $\geq 50\%$ invasión del miometrio, LVI negativo) se recomienda la braquiterapia ayudante para reducir recurrencia vaginal en pacientes con o sin linfadenectomía previa.

Tratamiento ayudante del carcinoma de endometrio de riesgo intermedio alto

- Endometriode G3, $< 50\%$ invasión miometrio, independientemente del estado de la invasión linfovascular
- Tipo endometriode G1-2, independiente de la invasión de profundidad, invasión linfovascular positivo

Sin estadificación ganglionar.

- El tratamiento radiante externo ayudante está recomendado para la invasión linfovascular positiva, ya que disminuye la recurrencia pelviana.
- La braquiterapia ayudante sola se recomienda en G3 con invasión linfovascular negativa, ya que disminuye la recurrencia vaginal.
- La terapia sistémica es de beneficio incierto y es necesario alentar investigaciones clínicas.

Con ganglios negativos.

- La realización de braquiterapia ayudante disminuye la recurrencia vaginal.

Tratamiento ayudante del carcinoma de endometrio de alto riesgo

El cáncer endometrial de alto riesgo representa un grupo heterogéneo de pacientes, incluye tanto tipos endometrioides y no endometrioides, y varía desde IB G3 (con o sin LVSI y con o sin estadificación ganglionar) a estadios más avanzados de la FIGO.

*Alto riesgo (estadio I endometriode G3, $\geq 50\%$ invasión miometrio, independientemente del estado linfovascular)

- Con estadificación quirúrgica y ganglios negativos:
 - Radioterapia ayudante externa en pelvis (recomendada) o
 - Braquiterapia ayudante
- Sin estadificación quirúrgica ganglionar:
 - Radioterapia ayudante externa en pelvis
 - Quimioterapia secuencial ayudante puede ser considerada
 - Quimio-Radioterapia concomitante

*Alto riesgo (estadio II endometriode)

- Histerectomía simple con estadificación ganglionar quirúrgica y ganglios negativos:
 - Grado 1-2, LVI negativo: Braquiterapia
 - Grado 3 o LVI positiva:

Radioterapia externa (RTE) pelvis

Considere la posibilidad de *boost* con braquiterapia
La quimioterapia está en investigación

- Histerectomía simple, sin estadificación ganglionar quirúrgica:

A. Se recomienda radioterapia externa

B. Considerar *boost* con braquiterapia

C. Grado 3 o LVSI positivos: ayudante secuencial debe considerar la quimioterapia

*Alto riesgo (estadio III carcinoma endometriode sin enfermedad residual)

- Se recomienda radioterapia externa. Disminuye la recurrencia pelviana y mejora la sobrevida libre de progresión y sobrevida.
- Se recomienda quimioterapia. Mejora la sobrevida libre de progresión.
- Hay más evidencia en dar quimioterapia más radioterapia externa en combinación que en forma separada en EIII.
- En III A-B-C1 se deben considerar el empleo de quimioterapia y radioterapia externa.
- En III C2 considerar la indicación de quimioterapia y radioterapia de campo extendido.

*Alto Riesgo Cánceres no endometrioides: serosos, células claras, carcinosarcomas indiferenciados y mixtos (> del 10%)

Serosos y células claras después de estadificación completa

- Considerar quimioterapia.
- EIA invasión linfovascular negativo considerar solo la braquiterapia sin quimioterapia.
- EIB y mayor, considerar radioterapia externa con la adición de quimioterapia, especialmente en pacientes con ganglios positivos.

Carcinosarcomas y tumores indiferenciados

- Se recomienda quimioterapia
- Considerar radioterapia externa

Quimioterapia

La combinación de paclitaxel con cisplatino o carboplatino, que en enfermedad avanzada alcanza tasas de respuestas de alrededor de un 60%, con una posible mejoría en la supervivencia, parece ser la primera indicación en cáncer de endometrio.

Tratamiento del carcinoma de endometrio – estadio IV

- En pacientes con carcinoma de endometrio estadio IV, el tratamiento sistémico dependerá del estado clínico de la paciente (*performance status*), la indicación de quimioterapia o, según la positividad de los receptores hormonales, la indicación de tratamiento hormonal.
- Agentes de quimioterapia recomendados en NCCN 2.2016, quimioterapia de combinación: carboplatino/paclitaxel, cisplatino/doxorubicina.
- Quimioterapia con agentes únicos: cisplatino, carboplatino, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel.
- Agentes hormonales: acetato de megestrol/tamoxifeno, inhibidores de las aromatasas, tamoxifeno.

Tratamiento médico conservador de la fertilidad

El cáncer de endometrio puede presentarse en mujeres jóvenes: un 14% en menores de 45 años y un 5% en menores de 40. Esta circunstancia hace que el manejo conservador en estadios iniciales se haya planteado como una posibilidad razonable, pero con riesgos potenciales, al atrasar el tratamiento convencional definitivo. La paciente debe ser informada de este riesgo, si solicita un tratamiento conservador de la fertilidad.

No existe en estos casos una recomendación estándar sobre las condiciones de selección, manejo y seguimiento. La mayoría de los autores acepta que podrían ser tratadas con esta alternativa terapéutica:

1. Pacientes menores de 40 años con deseos de fertilidad.
2. Tipo histológico endometriode o mucinoso GI.
3. Descartar enfermedad extrauterina y eventual asociación con cáncer de ovario sincrónico (11%) (eco transvaginal, tomografía computada, resonancia magnética y eventual laparoscopia pretratamiento).
4. Confirmar: estadio I GI (raspado uterino fraccionado e histeroscopia), sin sospecha de invasión miometrial profunda por RM.
5. No evidencia de síndrome de Lynch II.
6. Posibilidad de seguimiento estricto.
7. Solicitud de tratamiento conservador y consentimiento informado.
8. Ausencia de várices y/o hipertensión no controlada.

Tratamiento y seguimiento:

Los tratamientos más utilizados son con medroxi-progesterona 500 mg/día o megestrol 160 mg/día, durante 12 semanas a 12 meses.

A los 3 y a los 6 meses se evaluará con histeroscopia y biopsia de endometrio. En pacientes no respondedoras debe instaurarse el tratamiento quirúrgico estándar. En pacientes respondedoras, hay que evaluar con la paciente la realización del tratamiento quirúrgico luego de completar su paridad.

En mujeres que por diversas circunstancias no desean aún el embarazo se aconseja endoceptivos con progesterona o anticonceptivos con progestágenos solos. No existe suficiente evidencia de ausencia de riesgo.

La alternativa de tratamiento conservador de la fertilidad en cáncer de endometrio debe ser manejada por un ginecólogo oncólogo, siendo recomendable la asociación con un especialista de fertilidad.

Seguimiento

Una vez completado el tratamiento, las pacientes deberán ser seguidas cada 3 meses hasta los dos años, luego cada seis meses hasta los 5 años y a partir de allí, anualmente. En cada instancia se realizará un examen ginecológico con especuloscopia y examen bimanual vaginal y rectal, y la palpación de las áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares. Si bien el sitio de recurrencia más frecuente es la cúpula vaginal, no está demostrado que la citología exfoliativa vaginal sea de utilidad en la pesquisa o el diagnóstico de recurrencia, por lo que no se la considera un procedimiento de rutina en el seguimiento de pacientes tratadas por carcinoma de endometrio. Solo se solicitan estudios por imágenes cuando la sintomatología lo justifica, ya que no hay evidencia que demuestre que el diagnóstico de una recurrencia asintomática mejore el pronóstico. El dosaje de CA125 tampoco se emplea rutinariamente en el seguimiento. Las pacientes a las que se ha diagnosticado un cáncer de endometrio asociado al síndrome de Lynch deberán recibir asesoramiento genético.

Cáncer de endometrio recurrente

La recurrencia del carcinoma de endometrio se produce en un 5-35% de las pacientes, el 70% de las veces dentro de los 3 años postratamiento. La mayoría de las pacientes con enfermedad recurrente será candidata para la terapia paliativa sistémica. La elección entre el tratamiento hormonal y la quimioterapia se basa en varios factores, incluyendo las características histopatológicas y clínicas de cada paciente.

El tratamiento quirúrgico solo debe ser considerado si se puede realizar una citorreducción completa; es decir, resección del tumor con márgenes oncológicos, sin dejar enfermedad macroscópica. La exenteración pelviana anterior, posterior o completa, es de excepción y debe siempre ser empleada con intenciones curativas por un equipo quirúrgico especializado, si la paciente tiene una adecuada condición clínica, si se ha descartado presencia de enfermedad a distancia y si la paciente acepta los elevados riesgos de morbilidad postoperatoria (60-80%) con una mortalidad del 10 al 15%, como así también las secuelas funcionales de este procedimiento. Los principales sitios de recurrencia son la cúpula vaginal, la pelvis, la cavidad abdominal y el pulmón.

Las tasas de supervivencia global a 5 años reportadas varía según el tipo de recurrencia, desde hasta un 75% (recaídas

vaginales sin radioterapia previa), hasta un 14-40% en los procedimientos exenterativos.

El tratamiento de la recurrencia dependerá de la localización de la recurrencia, el tratamiento radiante previo y el *performance status*.

*Recaída locorregional, sin evidencia de metástasis a distancia

- Sin radioterapia previa

Enfermedad resecable: resección quirúrgica

Radioterapia externa en pelvis + braquiterapia vaginal

- Con radioterapia previa

Solo braquiterapia:

Recaída solo en vagina: resección quirúrgica y/o radioterapia pelviana.

Recaída Extravaginal: Radioterapia pelviana.

Solo radioterapia pelviana

Recaída solo en vagina: resección quirúrgica y/o braquiterapia

Recaída extravaginal: exploración quirúrgica y resección, eventual exenteración pelviana en casos seleccionados.

Tratamiento sistémico: quimioterapia, hormonoterapia (según expresión de receptores hormonales).

*Extrapelviana

- Recaída ganglionar: cirugía de citorreducción + tratamiento sistémico. Radioterapia.
- Recaída peritoneal: cirugía de citorreducción + tratamiento sistémico.
- En metástasis aislada resecable: considerar la resección, seguida de tratamiento sistémico.

Anexo 1

Consideraciones sobre radioterapia en cáncer de endometrio

I. Introducción

La radioterapia, ya sea como radioterapia externa o braquiterapia, juega un rol fundamental en la adyuvancia del cáncer de endometrio. También puede ser utilizada como tratamiento definitivo en pacientes inoperables o en recidivas.

II. Técnicas de radioterapia externa

1. Radioterapia tridimensional conformada

La radioterapia tridimensional conformada (RTC-3D) utiliza un planificador e imágenes de TC de la paciente en posición de tratamiento con inmovilizadores adecuados, para irradiar en forma adaptada, un volumen tridimensional. Se delimitan los volúmenes de interés (volumen a irradiar y órganos de riesgo -OARs-), como recto, vejiga, cabezas femorales e intestino delgado y grueso. Se conforman los haces de radiación de intensidad uniforme sobre el volumen a tratar. El planificador de tratamiento calcula la dosis en tres

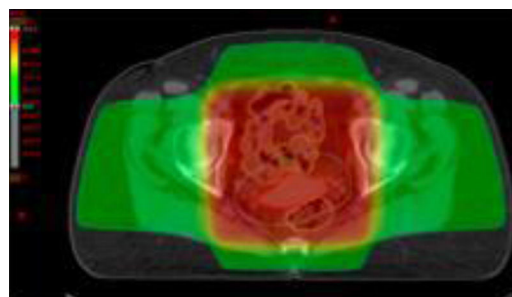


Figura 1 Distribución de dosis según técnica de radioterapia tridimensional conformada.

dimensiones y genera el histograma dosis-volumen (DVH), que representa gráficamente la dosis recibida por cada volumen contorneado, permitiendo la asignación de una dosis determinada a cada volumen particular (fig. 1).

2. Radioterapia de intensidad modulada

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma avanzada de RTC-3D capaz de crear distribuciones de dosis alrededor de volúmenes blancos complejos e irregulares. A diferencia de la RTC-3D, la IMRT utiliza haces de radiación de intensidad no uniforme. La optimización de dosis con IMRT se basa en la planificación inversa. Se prescribe primero la distribución de dosis deseada en el volumen blanco y OARs. Luego el planificador converge a la opción propuesta. La modulación de la intensidad del haz se consigue con moduladores o variando la apertura del colimador multiláminas del acelerador lineal. La IMRT permite administrar con seguridad la dosis de irradiación, reduciendo el riesgo de toxicidad aguda y tardía en comparación con la RTC-3D (fig. 2).

3. Radioterapia guiada por imágenes

La radioterapia guiada por imágenes (IGRT) se refiere a la adquisición de imágenes en 2 o 3 dimensiones antes de cada fracción de tratamiento, corrigiendo el posicionamiento en función a la ubicación real del tumor y los OARs. Elimina los errores aleatorios que pudiesen producirse a lo largo del tratamiento. Se pueden obtener imágenes en 3 dimensiones - cone beam CT - que permite la adquisición de TC dentro del acelerador lineal y la calidad de la reconstrucción en un corto período de tiempo con el paciente en la posición de tratamiento, y superponerlas a la TC de planificación inicial. Estos sistemas de imagen permiten corregir los movimientos interfacción.

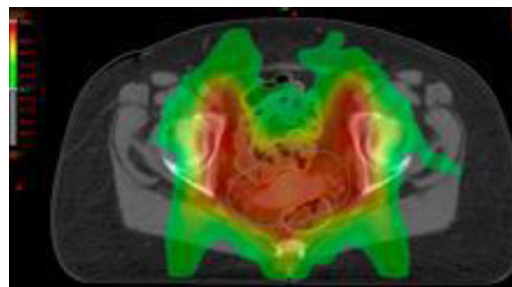


Figura 2 Distribución de dosis según técnica de radioterapia de intensidad modulada.

III. Braquiterapia

La braquiterapia (BT) permite la entrega de dosis altas a la cúpula vaginal (o tumor en las pacientes inoperables) sin exceder la tolerancia de los tejidos normales circundantes. Usualmente se realiza usando dispositivos intracavitarios (tándem intrauterino, colpostatos, ovoides, anillos o cilindros vaginales). La BT 3D es una técnica de BT que utiliza imágenes tridimensionales y que permite, por tanto, adaptar mucho mejor el tratamiento a la zona a tratar, preservando a los OARs. Se debe iniciar BT tan pronto como la cúpula vaginal haya cicatrizado, preferiblemente no más de 12 semanas después de la cirugía. La dosis de BT se individualiza de acuerdo a cada situación clínica.

IV. Campos y dosis de RTE (RTC-3D/IMRT/IGRT)

1. Pelvis

Debe abarcar el volumen target clínico (CTV) que comprende: el tumor primario (si está presente), cadenas ganglionares ilíacas comunes, ilíacas externas e internas, parametrios, vagina superior/tejidos paravaginales y ganglios presacros (en pacientes con compromiso endocervical). La dosis recomendada es 45-50 Gy en 25-28 fracciones.

2. Campo extendido (pelvis y lumboaórticos)

Debe abarcar el CTV pelviano y los ganglios paraaórticos en un campo continuo o con un campo pelviano y otro

par-aórtico por separado. Se recomienda técnicas conformadas para protección de riñones, médula espinal e intestino. La dosis recomendada para el campo lumboaórtico es de 45 Gy en 25 fracciones.

3. RT paliativa

Los síntomas de sangrado o dolor por cáncer de endometrio avanzado se pueden controlar con RT de corta duración, inclusive en recidivas y re-irradiación. Se recomienda un plan conformado de haces localizado al tumor grosero (GTV) para asegurar eficaz paliación y reducción de toxicidad.

Recomendaciones

En pacientes con cáncer de endometrio en los que se indique radioterapia externa como adyuvancia y en los que se indique tratamiento definitivo hay que implementar como tratamiento radiante mínimo estándar la RTC-3D.

Se recomienda el uso de RTC-3D porque posibilita la cobertura del volumen blanco a irradiar con gran precisión y menor toxicidad aguda y tardía en órganos sanos adyacentes.

La radioterapia bidimensional (RT-2D) debería solamente ser aplicada en forma excepcional, si la paciente, por razones de fuerza mayor, no pudiera ser derivada a centros de referencia (tabla 5).

Tabla 5 Resumen de indicaciones de radioterapia externa en pelvis y braquiterapia en cúpula vaginal en estadio I, según grupos de riesgo

| Grupos de riesgo según ESMO-ESTRO FIGO 2009 | | Descripción del grupo de riesgo | Quirúrgicamente estadificada | No quirúrgicamente estadificada |
|---|------------------------|--|------------------------------|--|
| Riesgo bajo | | Endometrioide, G1-2, $\leq 50\%$ de invasión miometrial, Invasión linfovascular negativa | Observación | Observación |
| Riesgo intermedio | Intermedio bajo | Endometrioide, G1-2, $\geq 50\%$ de invasión miometrial, Invasión linfovascular negativa | Braquiterapia | Braquiterapia |
| | Intermedio alto | Endometrioide, G3, $\leq 50\%$ independientemente del estado de invasión linfovascular | Braquiterapia | IVL positiva: RT externa en pelvis |
| Riesgo alto | | Endometrioide, G1-2, Invasión linfovascular positiva confirmada, independientemente de la profundidad de invasión miometrial | Braquiterapia | ILV negativa: braquiterapia RT externa en pelvis |
| | | Endometrioide, G3, $\geq 50\%$ de invasión miometrial, independientemente de la invasión linfovascular | RT externa en pelvis | RT externa en pelvis |