

Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio

Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México “GICOM”

Eva Ruvalcaba-Limón,¹ David Cantú-de-León,² Eucario León-Rodríguez,³ Patricia Cortés-Esteban,⁴ Alberto Serrano-Olvera,² Flavia Morales-Vásquez,² Ricardo Sosa-Sánchez,⁵ Andrés Poveda-Velasco,⁶ Alejandro Crismatt-Zapata,² Antonio Santillán-Gómez,⁷ Carmen Aguilar-Jiménez,⁸ Patricia Alanís-López,⁹ Paulino Alfaro-Ramírez,¹⁰ Miguel Ángel Álvarez-Avitia,² Carlos Eduardo Aranda-Flores,¹¹ José Héctor Reynaldo Arias-Ceballos,¹² Oscar Arrieta-Rodríguez,² Eduardo Barragán-Curiel,¹³ Daniel Botello-Hernández,¹⁴ Rocío Brom-Valladares,¹⁵ Paula Anel Cabrera-Galeana,¹⁶ Juan Carlos Cantón-Romero,¹⁷ Daniel Capdeville-García,¹⁸ Jesús Cárdenas-Sánchez,¹⁹ Gerardo Castorena-Rojo,²⁰ Friedman Rafael Cepeda-López,¹⁹ Guadalupe Cervantes-Sánchez,⁴ Lucely del Carmen Cetina-Pérez,² Jaime Alberto Coronel-Martínez,² Seir Alfonso Cortés-Cárdenas,⁴ Juan Carlos Cruz-López,²¹ Jaime G. de la Garza-Salazar,² Consuelo Díaz-Romero,² Alfonso Dueñas-González,² Aura Erazo Valle-Solís,⁴ Pedro Escudero-de los Ríos,¹² Efrén Flores-Álvarez,²² Rolando García-Matus,²³ Raquel Gerson-Cwilich,²⁰ Aarón González-Enciso,² César González-de-León,²⁴ Alfonso Genaro Guevara-Torres,²⁵ Guillermo Sidney Herbert-Núñez,²⁶ Carlos Hernández-Hernández,²³ Dulce María Hernández-Hernández,¹² David Isla-Ortiz,² Ramiro Jesús-Sandoval,²⁷ Carlos Jiménez-Cervantes,²⁸ Roberto Kuri-Exsome,²⁹ José Luis López-Obispo,⁹ Antonio Maffuz-Aziz,¹ Luis Manuel Martínez-Barrera,³⁰ Juan Manuel Medina-Castro,¹⁶ Gonzalo Montalvo-Esquivel,² Víctor Hugo Mora-Aguilar,³¹ Miguel Ángel Morales-Palomares,³² Andrés Morán-Mendoza,¹⁷ Gilberto Morgan-Villela,³³ Aída Mota-García,² David Eduardo Muñoz-González,² Dino Alberto Murillo-Cruz,⁴ Arturo Novoa-Vargas,³⁴ Francisco J. Ochoa-Carrillo,² Luis Fernando Oñate-Ocaña,² Andrea Ortega-Rojo,³⁵ Alma Georgina Palacios-Martínez,³⁶ Antonio Palomeque-López,³⁷ María Delia Pérez-Montiel,² Félix Quijano-Castro,¹² Samuel Rivera-Rivera,¹² Lesbia María Rivera-Rubí,² Juan Ubaldo Robles-Flores,² Amelia Rodríguez-Trejo,³⁸ Efraín Salas-González,¹⁷ Juan Alejandro Silva,¹² Gilberto Solorza-Luna,² Rosalía Souto-del-Bosque,³⁹ Laura Leticia Tirado-Gómez,⁴⁰ Salvador Torrescano-González,⁴¹ Alfonso Torres-Lobatón,³² Elizabeth Trejo-Durán,² Verónica Villavicencio-Valencia,² Dolores Gallardo-Rincón²

¹Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM. ²Instituto Nacional de Cancerología. ³Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán. ⁴Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. ⁵Centro Oncológico Médica Sur

⁶Instituto Valenciano de Oncología. ⁷The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltymore USA. ⁸Práctica Privada, Puebla. ⁹Centro Médico La Raza, IMSS. ¹⁰Hospital General de Veracruz. ¹¹Hospital Ángeles del Pedregal. ¹²Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. ¹³Hospital Civil Juan I. Menchaca Guadalajara Jal. ¹⁴Fundación Rodolfo Padilla, León Guanajuato. ¹⁵Radiología e Imagen, Fundación Clínica Médica Sur. ¹⁶Centro Oncológico Estatal ISSEMYM. ¹⁷Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara. ¹⁸Hospital Aranda de la Parra.

¹⁹Centro Estatal de Cancerología de Colima. ²⁰Centro Médico ABC. ²¹Unidad de Oncología, Servicios de Salud de Puebla. ²²Centro Hospitalario Miguel Hidalgo, Aguascalientes. ²³Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca. ²⁴Organización Para el Cuidado Integral en Oncología. ²⁵Hospital Oncológico del Estado de Sonora. ²⁶Hospital Ángeles de Querétaro. ²⁷Servicios a la Comunidad Universitaria, UNAM. ²⁸Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca. ²⁹Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. ³⁰Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ³¹Hospital ISSSTEcali, Mexicali. ³²Hospital General de México. ³³Hospital de Especialidades, IMSS, Guadalajara. ³⁴Centro Médico Dalinde. ³⁵Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. ³⁶ISSSTE Torreón, Coahuila. ³⁷Hospital Regional de Alta Especialidad de Tapachula, Chiapas. ³⁸Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. ³⁹Unidad Médica de Alta Especialidad del Bajío. ⁴⁰Unidad de Proyectos Especiales, Facultad de Medicina UNAM. ⁴¹Hospital Ángeles Centro Médico del Potosí.

ABSTRACT

Introduction. Endometrial cancer (EC) is the second most common gynecologic malignancy worldwide in the peri and postmenopausal period. Most often for the endometrioid variety. In early clinical stages long-term survival is greater than 80%, while in advanced stages it is less than 50%. In our country there is not a standard management between institutions. GICOM collaborative group under the auspice of different institutions have made the following consensus in order to make recommendations for the management of patients with this type of neoplasm. **Material and methods.** The following recommendations were made by independent professionals in the field of Gynecologic Oncology, questions and statements were based on a comprehensive and systematic review of literature. It took place in the context of a meeting of four days in which a debate was held. These statements are the conclusions reached by agreement of the participant members. **Results.** Screening should be performed women at high risk (diabetics, family history of inherited colon cancer, Lynch S. type II). Endometrial thickness in postmenopausal patients is best evaluated by transvaginal US, a thickness greater than or equal to 5 mm must be evaluated. Women taking tamoxifen should be monitored using this method. Abnormal bleeding in the usual main symptom, all post menopausal women with vaginal bleeding should be evaluated. Diagnosis is made by hysteroscopy-guided biopsy. Magnetic resonance is the best image method as preoperative evaluation. Frozen section evaluates histologic grade, myometrial invasion, cervical and adnexal involvement. Total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo oophorectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy should be performed except in endometrial histology grades 1 and 2, less than 50% invasion of the myometrium without evidence of disease out of the uterus. Omentectomy should be done in histologies other than endometrioid. Surgery should be always performed by a Gynecologic Oncologist or Surgical Oncologist, laparoscopy is an alternative, especially in patients with hypertension and diabetes for being less morbid. Adjuvant treatment after surgery includes radiation therapy to the pelvis, brachytherapy, and chemotherapy. Patients with Stages III and IV should have surgery with intention to achieve optimal cytoreduction because of the impact on survival (51 m vs. 14 m), the treatment of recurrence can be with surgery depending on the pattern of relapse, systemic chemotherapy or hormonal therapy. Follow-up of patients is basically clinical in a regular basis. **Conclusions.** Screening programme is only for high risk patients. Multidisciplinary treatment impacts on survival and local control of the disease, including surgery, radiation therapy and chemotherapy, hormonal treatment is reserved to selected cases of recurrence. This is the first attempt of a Mexican Collaborative Group in Gynecology to give recommendations is a special type of neoplasm.

RESUMEN

Introducción. El cáncer de endometrio (CE) es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, más común en la peri y postmenopausia. Mayor frecuencia para la variedad endometrioides. Supervivencia a largo plazo en la etapa clínica temprana es mayor a 80%, mientras que en las etapas avanzadas es menor a 50%. En nuestro país no existe un manejo totalmente estandarizado entre instituciones. Grupo GICOM, en colaboración y bajo el auspicio de las diferentes instituciones, ha realizado el siguiente consenso con la finalidad de dar recomendaciones para el manejo de las pacientes con este tipo de neoplasia. **Material y métodos.** Este consenso se realizó mediante paneles independientes de profesionales de la salud en el campo de la ginecología oncológica, las preguntas y declaraciones realizadas fueron con base a una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura, hechas en el marco de una reunión de cuatro días en donde se llevó a cabo un debate abierto. Estas declaraciones corresponden a las conclusiones alcanzadas por acuerdo de sus integrantes. **Resultados.** El escrutinio se debe hacer sólo a mujeres con alto riesgo (diabéticas, historia familiar de cáncer de colon hereditario no polipósico, S. Lynch tipo II). El grosor endometrial en pacientes es mejor evaluado mediante US transvaginal, un grosor mayor o igual a 5 mm debe ser biopsiado. Las mujeres que toman tamoxifeno deben ser monitoreadas con este método. Sangrado transvaginal es la manifestación inicial, todas las mujeres que posterior a la menopausia presenten sangrado vaginal deben ser estudiadas. El Diagnóstico se hace mediante biopsia guiada por histeroscopia. La RMN es el mejor estudio radiológico de estadificación preoperatoria. El estudio transoperatorio evalúa grado histológico, profundidad de infiltración miometrial, extensión de la enfermedad a cérvix y afectación de los anexos. Se realiza panhisterectomía con linfadenectomía pélvica y para-aórtica excepto en variedad endometrioides Grado 1 y 2, afectación menor de 50% del miometrio, sin evidencia de enfermedad fuera del útero. Omentectomía se recomienda variedad no endometrioides. La cirugía debe ser realizada por parte de un ginecólogo oncológico o un cirujano oncológico, se puede hacer por laparoscopia, especialmente en pacientes diabéticas e hipertensas por ser menos mórbida. El tratamiento adyuvante posterior a la cirugía incluye a la radioterapia dirigida a la pelvis, braquiterapia y quimioterapia. A las pacientes con EC III y IV se les debe practicar cirugía con intención de lograr citorreducción óptima, ya que tiene impacto en la supervivencia (51 m vs. 14 m). El tratamiento de la recurrencia puede ser de nuevo con cirugía dependiendo del patrón de la recaída, tratamiento sistémico hormonal o de quimioterapia. El seguimiento es principalmente clínico de manera seriada. **Conclusiones.** Existe un programa de escrutinio sólo para pacientes de alto riesgo, el tratamiento multidisciplinario impacta en mejor supervivencia y control local de la enfermedad, incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, el tratamiento hormonal se reserva para casos seleccionados de recurrencia. Este es el primer producto de un Grupo Colaborativo Mexicano en Ginecología Oncológica en dar recomendaciones para un manejo estandarizado en una neoplasia específica.

Key words. Cancer. Endometrial. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy. Hormone therapy.

Palabras clave. Cáncer de endometrio. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia. Tratamiento hormonal.

ANTECEDENTES

El Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México (GICOM) ha preparado esta declaración por consenso al respecto del escrutinio, diagnóstico y manejo del carcinoma endometrial en México. Este documento ha sido realizado por profesionales de la salud cuidadosamente seleccionados por ser líderes de opinión en el área de la Oncología Ginecológica o en áreas afines a nivel nacional. Las preguntas y las declaraciones fueron elaboradas con base en una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica al respecto del CE. Los investigadores de GICOM se reunieron por primera vez en el mes de octubre de 2008 y realizaron presentaciones orales referentes a las áreas de cuestionamiento específicas y en sesiones de dos, tres y cuatro días en donde se debatieron abiertamente tanto las preguntas como las declaraciones, así en paneles independientes de especialistas como en sesiones plenarias.

Estas declaraciones corresponden a las conclusiones alcanzadas por acuerdo y representan la información científica disponible hasta el momento en que fue hecho este documento.

En este manuscrito, la clasificación del nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones que se vierten sigue el sistema GRADE. La evidencia se clasifica como A, si es de alta calidad y si es difícil que más investigaciones modifiquen nuestra idea del problema; como B, si existe cierto consenso en la calidad de la evidencia, pero probablemente más investigación de alta calidad puede modificar nuestra idea del problema; como C, si existe poca evidencia de alta calidad, y si cualquier investigación nueva seguramente va a modificar nuestra idea del problema; y como D, si no existe evidencia de alta calidad, y por lo tanto, cualquier investigación nueva va a darnos una mejor idea del problema. Las recomendaciones se clasifican como fuertes o débiles.¹

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio (CE) es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Su mayor frecuencia está condicionada al incremento en la expectativa de vida en la población femenina, al uso de tamoxifeno y al surgimiento de la obesidad como problema de salud.

La incidencia del CE es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados, aunque su mortalidad es menor que en aquellos países con menos desarrollo.²

De los tumores del cuerpo uterino el CE es el más frecuente, predominando la variedad endometrioides y desarrollándose generalmente en la perimenopausia, atribuyéndose a una asociación con la exposición excesiva a estrógenos.

Aunque el pronóstico del CE en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia de 80%, las pacientes con enfermedades de alto riesgo y enfermedad avanzada tienen una supervivencia a largo plazo menor a 50%. Desafortunadamente, en los últimos 30 años el avance en el tratamiento de esta neoplasia ha sido muy limitado, por un lado debido al escaso número de estudios clínicos realizados y por otro, al poco conocimiento de su patología molecular.

Actualmente se conoce que el CE tipo I (relacionado a estrógenos) y el tipo II (no relacionado a estrógenos) tienen diferentes perfiles genéticos.^{3,4} El tipo I se origina de una lesión precursora: la

hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial. En el desarrollo de ésta, está implicada la mutación con inactivación de PTEN, un gen supresor de tumores. También se han encontrado mutaciones de genes reparadores de mismatch, de K-ras y de catenina A. En el CE tipo II se han demostrado mutaciones de p53 y diferentes patrones de aneuploidía.

Un mayor conocimiento de los genes involucrados en la carcinogénesis endometrial permitirá en un futuro conocer en detalle los mecanismos de inicio, progresión y desarrollo de metástasis, así como el desarrollo de biomarcadores pronósticos y blancos terapéuticos. A este respecto hay que señalar que actualmente inhibidores de m-TOR se encuentran en valoración en estudios clínicos combinados con quimioterapia en enfermedad avanzada, dado que en el CE tipo I se encuentran sobreexpresados el m-TOR y la S6 cinasa.⁴ Por otro lado, debido a que el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el HER-2 se encuentran también sobreexpresados en esta neoplasia en 50 y 60%, respectivamente, se han iniciado estudios fase II con trastuzumab, cetuximab y lapatinib.⁵

Con base en lo anterior y con el objeto de analizar el conocimiento actual del CE y establecer criterios diagnósticos y terapéuticos, en octubre de 2008 se llevó a cabo el primer consenso nacional que involucró a 87 expertos de 41 instituciones, bajo el auspicio de la Sociedad Mexicana de Oncología. El grupo de oncólogos médicos, radioterapeutas, gine-

cólogos oncólogos, cirujanos oncólogos, radiólogos y patólogos convocados, con base en un análisis crítico de la información actual y de su experiencia institucional, se dieron a la tarea de elaborar criterios de diagnóstico, estadificación y tratamiento en las diferentes etapas del CE, con el propósito de elaborar un documento de referencia a los diferentes especialistas involucrados en el manejo cotidiano de las pacientes con esta patología.

El esfuerzo conjunto de los integrantes de este grupo de trabajo dio como resultado este documento final, el cual se espera pueda contribuir a abatir la morbilidad y mortalidad de esta neoplasia en las mujeres de nuestro país.

¿CÓMO DEBE SER EL ESCRUTINIO DEL CÁNCER ENDOMETRIAL?

Se reconocen como factores de riesgo para el desarrollo de CE los relacionados con la exposición crónica a estrógenos, y a trastornos que se derivan y asocian a la obesidad⁶ (Cuadro 1).

No se acepta un programa de escrutinio para esta neoplasia, ya que en más de 75% de las pacientes con CE el diagnóstico se realiza en etapa I, debido a que el sangrado transvaginal es la manifestación inicial excepto para las mujeres con riesgo para desarrollar estas enfermedades. A partir de la menopausia, en caso de existir cualquier tipo de sangrado transvaginal (abundante o goteo no esperado), al igual que pacientes diabéticas asintomáticas.

Cuadro 1. Factores de riesgo para cáncer de endometrio.

Factores	Riesgo relativo
Estimulación estrogénica crónica	
Terapia de reemplazo hormonal (sin oposición con progestágenos)	2-12
Obesidad	10
Menarca temprana / menopausia tardía	1.6 - 4.0
Nuliparidad	2.3
Características demográficas	
Edad avanzada	4.8
Raza blanca	2
Nivel socioeconómico alto	1.3
Paises Europeos / Norteamericanos	2-3
Historia familiar de cáncer endometrial	2
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	3
Enfermedades de vesícula biliar	3.7
Hipertensión arterial sistémica	1.5
Antecedente de radioterapia a pelvis	8
Tamoxifeno por cinco años	2.3-3

cas mayores de 45 años y cualquier mujer mayor a 40 años con presencia de sangrado transvaginal anormal, mujeres con citología cervical en donde se encuentre la presencia de células glandulares atípicas, se recomienda la realización de biopsia endometrial, reconociendo a la hiperplasia endometrial como la lesión precursora.⁷

Mujeres consideradas de **alto riesgo** para el desarrollo de CE que son las que poseen historia familiar de cáncer de colon hereditario no polipósico y las pacientes con síndrome de Lynch tipo II.⁸ En estas mujeres se recomienda el escrutinio para CE a partir de los 35 años.

¿QUÉ FACTORES DEBEN CONSIDERARSE PARA UTILIZAR PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ EN CE?

El uso de estrógenos orales sin oposición está asociado a un alto riesgo para el desarrollo de CE, siendo aún mayor con el empleo a dosis altas. El riesgo se ha considerado a partir de dos años de uso y al igual que otros tumores hormonodependientes, éstos generalmente son detectados en etapas tempranas siendo tumores de bajo grado histológico.⁷

En pacientes con cáncer de mama que utilizan tamoxifeno, el riesgo relativo de desarrollar CE es de 2.5 veces más que la población de pacientes que no lo usan.⁹

Se recomienda realizar un ultrasonido transvaginal basal previo al tratamiento con tamoxifeno.¹⁰ En el transcurso de su uso, ante la presencia de un endometrio con espesor \geq a 5 mm se deberá practicar histeroscopia con toma de biopsia, independientemente de la presencia o ausencia de sangrado transvaginal.^{11,12}

Debido a que es variable el tiempo en que se puede desarrollar CE posterior al empleo de tamoxifeno, la vigilancia endometrial debe continuar después de suspenderlo por un periodo de 12 años.¹³ (*Evidencia C, recomendación 1*). El uso de raloxifeno, antagonista selectivo de estrógenos representa menor riesgo para el desarrollo de CE que con el uso de tamoxifeno. Aquellas pacientes que cambian de tamoxifeno a un inhibidor de aromatasa como el anastrozol, letrozol o exemestano, presentan disminución del espesor endometrial y menor necesidad de histeroscopias y biopsias endometriales.¹⁴⁻¹⁶ (*Evidencia B, recomendación 1*).

No es claro y aún existe controversia si el CE relacionado con el empleo de tamoxifeno es de mayor agresividad. Hay autores que reportan estir-

pes histológicas desfavorables y tumores indiferenciados en pacientes con CE secundario al uso de este fármaco.^{17,18}

¿CÓMO SE HACE EL DIAGNÓSTICO DE CE?

El diagnóstico se realiza mediante estudio de biopsia, mismo que se decide realizar con base en factores de riesgo y espesor endometrial evaluado mediante ultrasonido transvaginal. La biopsia puede realizarse en el consultorio empleando una cánula de Novak o Pipelle, puede ser tomada bajo visión directa mediante histeroscopia, dilatación-curetaje o realizando legrado fraccionado, cuya sensibilidad para realizar el diagnóstico es de 78% (IC 95% 76.3-79.6%) y especificidad de 95.8% (IC 95-96.1%)¹⁹ (*Evidencia A, recomendación 1*).

¿QUÉ GROSOR ENDOMETRIAL DEBE CONSIDERARSE SOSPECHOSO DE CÁNCER?

Si bien no hay un acuerdo sobre cuál es el espesor endometrial considerado como sospechoso de malignidad, se acepta que a partir de un grosor de 5 mm, se recomienda realizar una biopsia.²⁰ Los estudios de Langer y Gull reportan un valor predictivo negativo de 99 y 100%, respectivamente, con un espesor del endometrio < 5 mm y 4 mm en mujeres posmenopáusicas^{21,22} (*Evidencia C, recomendación 1*).

¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS PREOPERATORIOS Y DE DETECCIÓN DE ENFERMEDAD EXTRAUTERINA?

Debe realizarse una historia clínica detallada y exploración física completa con especial énfasis en búsqueda de hallazgos que sugieran afección extrauterina del tipo del involucro parametrial, afección vesical y/o rectal. Los estudios de laboratorio deben incluir: biometría hemática, química sanguínea, perfil de coagulación, tele-radiografía de tórax, citología cervicovaginal y biopsia endometrial²³ (*Evidencia C, recomendación 1*).

Debido a que el CE se desarrolla con mayor prevalencia en mujeres con otras comorbilidades, se deberán solicitar los estudios necesarios acorde a la patología de la paciente y realizar una evaluación integral previa a la estadificación quirúrgica.

Por otro lado, la realización preoperatoria de estudio radiológico tiene como objetivo detectar enfermedad extrauterina como es la afección gan-

glionar pélvica y/o para-aórtica, extensión a los anexos u otros órganos intraabdominales, así como para la identificación de involucro del estroma cervical y magnitud de la invasión miometrial.²⁴

Se ha encontrado que pacientes con CE consideradas en etapa temprana poseen enfermedad extrauterina en 10 a 22% de los casos.²⁵

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL ULTRASONIDO TRANSVAGINAL?

Si bien es un método útil para identificar el espesor endometrial, es controversial su utilidad para la identificación preoperatoria de afección cervical, dependiendo mucho de la experiencia del radiólogo que lo practique, y pudiera no ser el mejor método.²⁶ (*Evidencia B, recomendación 1*).

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA?

La sensibilidad de la tomografía computada para la identificación de involucro al estroma cervical e invasión miometrial es menor a 20%, mientras que la sensibilidad para determinar afección ganglionar pélvica, para-aórtica y enfermedad anexial es de 60% con una especificidad de 92%²⁷ (*Evidencia B, recomendación 1*).

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA?

Es el estudio que posee mayor eficacia para identificar invasión miometrial, enfermedad ganglionar, ya que posee una sensibilidad y especificidad de 87 y 100%, respectivamente, muy superior a otros métodos radiológicos.²⁸

Aún practicándose este estudio, la linfadenectomía no debe obviarse ante el riesgo de una posible subestadificación.²⁹ Para detección de afección cervical, la resonancia magnética posee sensibilidad de 72% y especificidad de 93.2%^{29,30} (*Evidencia B, recomendación 1*).

¿QUÉ DEBE INCLUIR EL REPORTE DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO?

El estudio histopatológico debe reportar el tipo histológico y grado de diferenciación. El carcinoma endometrioide es la variedad más frecuente, representa cerca de 90% de los carcinomas endometria-

les.³¹ La clasificación de grado de diferenciación considera dos factores: el porcentaje de áreas sólidas y el grado nuclear; así tenemos que el grado 1 tiene menos de 5% de áreas sólidas, el grado 2 tiene de cinco a 50% y el grado 3 tiene más de 50%. En presencia de atipia citológica marcada el grado aumenta, por ejemplo: un tumor con menos de 5% de áreas sólidas, pero con atipia citológica marcada se clasifica como grado 2³² (*Evidencia B, recomendación 1*).

Aproximadamente 10% de los CE corresponden a carcinomas serosos papilares, de células claras, indiferenciados, mixtos, epidermoides y neuroendocrinos. Todas estas variantes se consideran de alto grado, considerándose histologías de riesgo para recurrencia.³³ El patólogo realiza estudio transoperatorio y estudio definitivo del espécimen para contribuir a la mejor decisión terapéutica.

Habitualmente el diagnóstico de CE se realiza mediante biopsia o legrado previo a la cirugía, siendo esto el panorama ideal, ya que al realizar un estudio transoperatorio para diagnóstico puede entorpecerse por la presencia de artificios que dificultan la interpretación, aunado a que la cantidad de tejido analizado generalmente es pequeña y conlleva a errores de muestreo. Sólo en ocasiones muy particulares como cuando existe una alta sospecha de carcinoma con biopsias previas insuficientes, el estudio transoperatorio para diagnóstico de malignidad es de mayor utilidad.³⁴

Tomando en cuenta que los factores de alto riesgo en carcinoma de endometrio son el grado histológico, la profundidad de infiltración miometrial, la presencia de extensión al cérvix y la afectación de los anexos, son los elementos que se evalúan durante el estudio transoperatorio, facilitando identificar al grupo de pacientes que pueden tener beneficio con la disección ganglionar pélvica y para-aórtica. Las pacientes con CE que tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares son las que poseen invasión miometrial mayor a 50%, invasión al cérvix y/o enfermedad anexial.³⁵

El útero debe ser abierto cortando las paredes laterales siguiendo el radio de las tres a las nueve; se revisa cuidadosamente la cavidad endometrial y el canal endocervical en búsqueda de tumor. Posteriormente se realizan cortes transversales de la pared miometrial en forma completa cada 5 mm buscando las áreas de mayor infiltración macroscópica; se realizan cortes para congelación de dichas áreas y se analizan en el microscopio para evaluar la infiltración microscópica.³⁶

El estudio transoperatorio debe informar:

1. **Corroboration histológica del tumor** (en caso de no contar con diagnóstico previo o en presencia de duda diagnóstica en biopsia previa).
2. **Presencia o no de infiltración miometrial**, en caso de estar infiltrado el miometrio se debe especificar si ésta es mayor o menor de 50% del espesor miometrial.
3. **Extensión o no al cérvix**, en caso de estar infiltrado el cérvix se debe especificar si existe o no infiltración al estroma cervical.
4. **Grado histológico del tumor** (si no se cuenta con biopsia previa).
5. **Presencia de tumor en los anexos**.

La precisión del estudio transoperatorio para determinar la infiltración miometrial es de 70% cuando se utiliza sólo la observación macroscópica, elevándose a 95% cuando se utiliza además cortes por congelación. Los factores que dificultan el determinar la infiltración al miometrio son la presencia de miomas, adenomiosis y errores en el muestreo.

El grado histológico en el estudio transoperatorio y en el estudio definitivo puede variar hasta en 30% de los casos, siendo más frecuente sub-gradificar el tumor.³⁷ La causa más frecuente de la sub-gradificación es por errores en el muestreo, tomando en cuenta que en el estudio transoperatorio solo se congela una pequeña parte del tumor y en el estudio definitivo el muestreo es mucho más amplio. La correlación entre el estudio transoperatorio y el estudio definitivo es del 75%³⁸ (*Evidencia C, recomendación 1*).

¿CÓMO DEBE REALIZARSE LA CLASIFICACIÓN TNM?

La clasificación por etapas TNM es quirúrgica-histológica. La cirugía para clasificar la etapa clínica debe realizarse por un cirujano oncólogo o por un ginecólogo oncólogo, esto permite un mejor criterio en el momento de la cirugía, además de reducir tiempos quirúrgicos y costos³⁹ (*Evidencia C, recomendación 1*).

En caso de que la paciente no sea tratada inicialmente por un oncólogo, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia,⁴⁰ recomienda la valoración de la paciente por parte de un oncólogo en las siguientes situaciones:

- Necesidad de reintervención quirúrgica por dificultad técnica en la primera intervención quirúrgica.
- Reporte histopatológico preoperatorio con alto riesgo para diseminación extrauterina (tumores

- con diferenciación grado 3 o variedades seroso papilar, de células claras y en el carcinosarcoma).
- Estudio histopatológico definitivo de CE no esperado posterior a histerectomía realizada por otras indicaciones.
- Evidencia de enfermedad cervical o enfermedad extrauterina.
- Citología de lavado peritoneal positivo a células malignas.
- Sospecha o diagnóstico de enfermedad recurrente.
- Cuando se ha considerado paciente no candidata a manejo quirúrgico (*Evidencia C, recomendación 1*).

¿CÓMO DEBE SER LA HISTERECTOMÍA?

Dado que los factores de pronóstico más importantes en esta neoplasia son la invasión del miometrio y la afección ganglionar, se requiere de una cirugía adecuada para poder definirlos.⁴¹

Se recomienda que todas las pacientes con CE deben obtener el beneficio de una cirugía etapificadora completa, que comprende:

- Citología peritoneal.
- Histerectomía total abdominal con salpingo-oofto-rectomía bilateral.
- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica bilateral en pacientes con tumores G3, invasión miometrial > 50%, o tumor fuera del cuerpo uterino. Obviamente la evaluación de toda la cavidad abdominal debe ser realizada y los tejidos removidos deben estudiarse por separado por parte del patólogo.⁴²

En el caso de la EC II (afección del estroma cervical) en el abordaje quirúrgico inicial debe realizarse histerectomía radical tipo III de Rutledge, que consiste en una histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral, removiendo tejido parametrial adicional hasta la pared pélvica con sección de la arteria uterina en su emergencia y preservación de la arteria vesical superior, con disección ganglionar de ganglios pélvicos y para-aórticos en forma sistemática (*Evidencia C, recomendación 1*).

La vía de abordaje por la cual se realice la cirugía depende de las características propias de la paciente, de la institución donde se hace el procedimiento así como del entrenamiento y preferencia del cirujano tratante ya que pueda ser por vía abdominal, vaginal o laparoscópica. La cirugía sólo debe obviarse en casos muy seleccionados de pacientes con un estado funcional muy

deteriorado o en caso de comorbilidades que no lo permitan⁴³ (*Evidencia C, recomendación 1*).

No se recomienda realizar en forma rutinaria la omentectomía en pacientes con histología endometrioide, independientemente del grado histológico o de la invasión miometrial. Puede ayudar en la toma de decisión, la palpación previa del omento. La frecuencia de metástasis a este nivel es sólo de tres a 8.3%^{44,45} (*Evidencia B, recomendación 1*).

¿EN QUÉ PACIENTES SE DEBE REALIZAR MUESTREO GANGLIONAR O LINFADENECTOMÍA?

Ha sido un punto de discusión la realización de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica así como el número óptimo de ganglios que deben extirparse, mismo que ha variado de un número de 14 a 20 ganglios.⁴⁶⁻⁴⁸

La realización de la linfadenectomía conlleva un mayor tiempo quirúrgico y de hospitalización, aunque no existe un incremento en el número y severidad de complicaciones.⁴⁷ Es recomendada por diferentes guías de diagnóstico y tratamiento para CE, tales como FIGO, SGO, NCCN y ACOG excepto en pacientes con histología endometrioide, grado 1, 2; invasión miometrial < 50%; sin evidencia de enfermedad fuera del útero (*Evidencia C, recomendación 1*).

¿EN QUÉ PACIENTES SE PUEDE REALIZAR LAPAROSCOPÍA?

Tomando en cuenta que las pacientes con CE suelen tener comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, endometriosis severa, enfermedades cardiovasculares, entre otras, la mayoría de los autores coinciden, que estas pacientes son de alto riesgo quirúrgico. La laparoscopía es la mejor opción para estas pacientes, ya que existe menor sangrado transoperatorio, se disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y se obtiene una recuperación más rápida.⁴⁹⁻⁵¹

Las complicaciones postquirúrgicas en la cirugía laparoscópica son iguales o menores comparadas con la laparotomía, con un rango entre 0 y 17.5%.⁵²

El porcentaje de conversión varía, con reportes hasta de 12%, generalmente por la presencia de adherencias, obesidad, dificultad para hemostasia, intolerancia al incremento de la presión abdominal y enfermedad avanzada entre otras⁵³ (*Evidencia B, recomendación 1*).

En cuanto a la linfadenectomía por vía laparoscópica existe evidencia que documenta resultados simi-

lares al realizarla por esta vía comparada con la técnica abierta, existiendo menor frecuencia de complicaciones^{53,54} (*Evidencia B, recomendación 1*).

El equipo quirúrgico requiere de una curva de aprendizaje, recomendándose de 25 a 30 procedimientos laparoscópicos para adquirir la experiencia necesaria para este tipo de cirugías.

¿CUÁL ES LA CLASIFICACIÓN POR ETAPAS CLÍNICAS MÁS ADECUADA?

La estadificación según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), actualizada en 2009 es la siguiente:⁵⁵

- **ETAPA I. Tumor confinado al cuerpo uterino.**
 - **ETAPA IA.** G1, G2, G3. Afectación menor de 50% del miometrio.
 - **ETAPA IB.** G1, G2, G3. Invasión igual o mayor de 50% del miometrio con o sin afectación de glándulas endocervicales.
 - **ETAPA II. Tumor confinado al cuerpo y cuello uterino.**
 - **ETAPA IIA.** Tumor que invade estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.
 - **ETAPA III. Tumor que involucra serosa, anexos, ganglios retroperitoneales, vagina y/o citología peritoneal positiva.**
 - **ETAPA IIIA.** G1, G2, G3. Tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anexos.
 - **ETAPA IIIB.** G1, G2, G3. Afectación vaginal y parametrial.
 - **ETAPA IIIC.** G1, G2, G3. Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos.
 - **III. C1.** Ganglios pélvicos positivos.
 - **III. C2.** Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos.
 - **ETAPA IV. Metástasis intraabdominales, metástasis extraabdominales, y/o involucro a ganglios linfáticos inguinales, mucosa vesical o mucosa rectal.**
 - **ETAPA IVA.** G1, G2, G3. Invasión tumoral de vejiga y/o mucosa de intestino.
 - **ETAPA IVB.** Metástasis a distancia incluyendo metástasis intra-abdominales e inguinales.
- La citología positiva se debe reportar de manera separada sin que cambie la etapa clínica.
- Además se le debe asignar el grado de diferenciación:
- G1 = 5% o menos de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
 - G2 = Seis a 50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
 - G3 = Más de 50% de un patrón de crecimiento no escamoso o no morular.
- Cabe señalar que la selección de pacientes para estudios clínicos en cáncer de endometrio han sido diseñados y reportados con la antigua estadificación, la cual se señala a continuación:⁵⁶
- **ETAPA I. Tumor confinado al cuerpo uterino.**
 - **ETAPA IA.** G1, G2, G3. Tumor limitado al endometrio.
 - **ETAPA IB.** G1, G2, G3. Invasión de menos de la mitad del miometrio.
 - **ETAPA IC.** G1, G2, G3. Invasión de la mitad o más de la mitad del miometrio.
 - **ETAPA II. Tumor confinado al cuerpo y cuello uterino.**
 - **ETAPA IIA.** G1, G2, G3. Sólo compromiso glandular endocervical.
 - **ETAPA IIB.** G1, G2, G3. Invasión del estroma cervicouterino.
 - **ETAPA III. Tumor que involucra serosa, anexos, ganglios retroperitoneales, vagina y/o citología peritoneal positiva.**
 - **ETAPA IIIA.** G1, G2, G3. Tumor que invade la serosa y/o los anexos y/o citología peritoneal positiva.
 - **ETAPA IIIB.** G1, G2, G3. Metástasis a vagina.
 - **ETAPA IIIC.** G1, G2, G3. Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos.
 - **ETAPA IV. Metástasis intraabdominales, metástasis extraabdominales, y/o involucro a ganglios linfáticos inguinales, mucosa vesical o mucosa rectal.**
 - **ETAPA IVA.** G1, G2, G3. Invasión tumoral de vejiga y/o mucosa de intestino.

- ° **ETAPA IVB.** Metástasis a distancia incluyendo ganglios intraabdominales y/o inguinales.

Además se le debe asignar el grado de diferenciación:

- G1 = 5% o menos de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
- G2 = Seis a 50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
- G3 = Más de 50% de un patrón de crecimiento no escamoso o no morular.

¿CUÁL ES EL PAPEL DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE POSTOPERATORIO?

Para poder proponer un tratamiento adyuvante es fundamental la realización de una cirugía completa con clasificación adecuada por etapas, independientemente de la vía de abordaje.

MANEJO DE LA EC I, II

Corresponde a 80% de los casos, se asocia a una supervivencia de 85 a 90% para la EC I, mientras que para la EC II cuyo tumor se ha extendido al estroma del cérvix es de 70%, con posibilidad de recaída local de 13%. La histología endometrioide es la más común en 75% de los casos; los factores que confieren pronóstico desfavorable y mayor posibilidad de recurrencia son: variedad histológica no endometrioide, tumores G3, afección al miometrio mayor a 50%, presencia de invasión linfovascular y edad mayor a 60 años.

Radioterapia postoperatoria

Estudios aleatorizados han demostrado que la radioterapia (RT) externa disminuye el riesgo de recurrencia local en CE, sin que exista mejoría en la supervivencia.^{57,58}

La administración de RT adyuvante en CE temprano (etapas I y II), ha sido analizada en dos diferentes períodos para comparar el valor de la RT externa contra la braquiterapia; los períodos analizados abarcaron de 1988 a 1996 y de 1997 a 2005. En el primer período se incluyeron 44 pacientes tratados con RT externa y en el segundo, 82 casos tratados con braquiterapia. Estos dos grupos estuvieron bien balanceados en cuanto a edad, raza, profundidad de invasión del miometrio, grado histológico y afección al estroma cervical. El porcentaje de control pélvico

para el primer grupo fue de 93% comparado con 97% en el segundo grupo, sin existir impacto significativo en el tipo de tratamiento en cuanto al porcentaje de recurrencia en la cúpula vaginal así como en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global entre los dos grupos.^{59,60}

Quimioterapia adyuvante

En los tumores del cuerpo uterino diversos agentes citotóxicos han sido explorados cisplatino, doxorrubicina, paclitaxel, topotecan, carboplatino, docetaxel, epirubicina, ifosfamida, ciclofosfamida, doxorrubicina liposomal. Cuando se han utilizado como modalidad de tratamiento de agente único, el cisplatino y la doxorrubicina han generado los índices de respuesta más altos (25 y 28%, respectivamente), en tanto que con la combinación de dos o tres de estos fármacos incrementa la proporción de respuestas objetivas entre 40 y 60%.

Las combinaciones más estudiadas son:

- Doxorrubicina/cisplatino (AP).
- Cisplatino/doxorrubicina/ciclofosfamida (CAP).
- Cisplatino/epirubicina/ciclofosfamida (CEP).
- Cisplatino/doxorrubicina/paclitaxel (TAC) y paclitaxel/carboplatino (PC).⁶¹

En la población con CE en etapas tempranas I, II y factores de alto riesgo para recurrencia, se ha explorado –en estudios retrospectivos– la quimioterapia adyuvante con el uso del esquema CAP; en pacientes en estadio I-IIB y IC-IIA (afección menor o mayor de 50% del miometrio, glándulas endocervicales), se observó una supervivencia de 93 y 87% a cinco años, respectivamente.^{62,63}

Se han publicado dos estudios fase III, el primero realizado en Japón con 385 pacientes en etapas IC-IIIC que fueron aleatorizadas a recibir RT al menos 40 Gy (193 pacientes) o quimioterapia adyuvante (192 mujeres) con CAP al menos tres ciclos. En el análisis de la población total no se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión ni global. Cuando se efectuó el subanálisis de las pacientes de alto riesgo: (pacientes mayores de 70 años, grado 3, e invasión miometrial > 50%) se observó una supervivencia libre de progresión a cinco años de 66.2 vs. 83.3% (HR 0.44, IC95% 0.20-0.97, p = 0.024) y una supervivencia de 73.6 vs. 89.7% (HR 0.24, IC95% 0.09-0.69, p = 0.006), respectivamente; la tolerancia fue adecuada en ambos brazos del estudio.⁵⁷

Otro estudio fase III, realizado en Italia, incluyó pacientes etapas IC-IIIC, 166 pacientes recibieron RT pélvica externa y 174 quimioterapia combinada (CAP); los resultados del análisis no mostraron diferencias en supervivencia libre de progresión ni sobrevida a tres, cinco o siete años.⁵⁸

Ante esta evidencia se puede concluir que la quimioterapia adyuvante es una alternativa a la RT pélvica externa adyuvante ya que ha mostrado similares resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global; en enfermedad de alto riesgo se demostró una supervivencia superior con quimioterapia que con RT.

Radioquimioterapia adyuvante

Greven, *et al.*, reportaron los resultados finales del estudio fase II-RTOG 9708 en 46 pacientes con EC IC-IIIC en quienes se analizaron los efectos de la RT externa adyuvante (4,500 cGy en 25 fracciones) asociada a cisplatino 50 mg/m² día uno y 28, seguida de braquiterapia vaginal y cuatro ciclos de cisplatino y paclitaxel cada 28 días. Con una mediana de seguimiento de 4.3 años, la supervivencia libre de progresión fue de 85% y la supervivencia global de 81% a cuatro años, mientras que en las pacientes con etapa III fue 77 y 72%, respectivamente; en las pacientes con CE etapas IC, IIA y IIB no se observaron casos con recurrencia.⁶⁴

En 2007, el grupo Nórdico de gineco-oncología, en colaboración con la EORTC presentaron los resultados preliminares del estudio fase III que asignó 196 mujeres a recibir RT adyuvante y 186 a radioquimioterapia, las etapas incluidas fueron IC-IIIC. El grupo en estudio recibió quimioterapia después de la RT pélvica externa con o sin braquiterapia. Las combinaciones de fármacos fueron diversas (AP, paclitaxel/epirubicina/ carboplatino o paclitaxel/carboplatino). La mayoría de las pacientes completó la RT en el brazo control (90%), mientras que en el brazo en estudio, 25% no completó la quimioterapia principalmente por toxicidad. La supervivencia libre de progresión fue mayor en aquéllos tratados con radioquimioterapia ($p=0.046$) con diferencia absoluta a cinco años de 7% (75 vs. 82%) así como la supervivencia global (74 vs. 82%), sin significancia estadística en esta última diferencia ($p=0.08$). Además, se observó progresión en 22% de las tratadas sólo con RT en comparación con 12% en el grupo de tratamiento combinado. Los autores concluyeron que la radioquimioterapia es mejor opción para aquellos casos con enfermedad de alto riesgo.⁶⁵

Con la información previa, el Consenso considera que las mujeres con CE en etapas tempranas que

tengan factores de mal pronóstico, deben recibir RT y quimioterapia adyuvante secuencial, ya que mejora la sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Permanece por definirse la secuencia óptima de tratamiento (primero RT o primero quimioterapia) así como el esquema de quimioterapia, puntos que deben ser investigados en ensayos clínicos.

Para los casos en quienes esté contraindicada la RT adyuvante o no sea factible administrarla, la quimioterapia adyuvante debe ser considerada el tratamiento adyuvante de elección, sobre todo en los casos con alto riesgo de recurrencia. En el momento actual, los esquemas recomendados de quimioterapia son ciclofosfamida/doxorubicina/cisplatino o la combinación de carboplatino/paclitaxel, tomando en cuenta su alta toxicidad hematológica por lo que debe ser planeada, administrada y vigilada por médicos expertos en el manejo de fármacos citotóxicos.^{65,66}

MANEJO DE LAS ETAPAS III Y IV

Aproximadamente 20% de las pacientes poseen enfermedad extrauterina en el momento de la cirugía, la mayor parte de ellas se encontrarán en etapa III, mientras que la etapa IV se muestra en sólo 5%.

La EC III representa un grupo heterogéneo en términos de pronóstico, la supervivencia a cinco años varía de 30 a 70, existiendo una amplia variedad de manejos para esta etapa, que incluyen RT dirigida al sitio afectado, RT abdominal total, quimioterapia sola y radioquimioterapia.

En un estudio de 70 pacientes, 12 de ellas con EC IIIC y 58 con EC IV, se logró citorreducción óptima en 60% (42 pacientes), de las cuales, en 26 se logró dejar sin enfermedad residual visible, teniendo mejor supervivencia en comparación con el grupo en el que no se logró extirpar toda la enfermedad visible (51 meses vs. 14 meses, respectivamente). En este estudio, 45 pacientes recibieron quimioterapia post-cirugía. La supervivencia media para las que recibieron quimioterapia y no tenían enfermedad residual fue 52 meses, mientras que las que recibieron quimioterapia y tenían enfermedad residual fue de 16 meses. No se observó disminución en la supervivencia cuando fue necesario realizar procedimientos más radicales que incluyeron esplenectomía, resección de algún segmento de intestino delgado, resección hepática o diafragmática.⁶⁷

El planteamiento que la radioquimioterapia puede ejercer mejores efectos que la quimioterapia sola en CE avanzado, encontró fundamento inicialmente

en los resultados del estudio fase II de Bruzzone donde 45 mujeres con EC III-IVB, después de cirugía radical fueron tratadas con 50 Gy de RT pélvica externa durante cinco semanas y posteriormente cuatro ciclos de quimioterapia con CEP cada 21 días. La supervivencia libre de progresión a cinco años fue 30% y la sobrevida global 53%; la principal toxicidad de la RT fue diarrea grado 2 (38.2%) y de la quimioterapia fueron anemia, leucopenia, náusea y vómito. La sobrevida libre de progresión y sobrevida global a nueve años por etapa fueron:

IIIA/B 73 y 64%, IIIC 44 y 47%, IVA/B 44 y 22%, respectivamente.⁶⁸

El estudio del GOG-122 aleatorizó 165 pacientes con EC III y IV posterior a cirugía óptima, a recibir RT abdominal total vs. quimioterapia adyuvante basada en doxorubicina/cisplatino. Con seguimiento de 52 meses hubo mejor sobrevida libre de progresión y global en el brazo de quimioterapia en comparación con el de RT. El 55% de las pacientes desarrollaron recurrencia, la mayoría fuera de la pelvis. La recaída en pelvis fue de 21% para las pacientes tratadas

Cuadro 2. Estudios comparativos de tratamiento en cáncer de endometrio.

	Características	Brazo control (A)	Brazo experimental (B)	SLP 5 a	SG 5 a
JGOG-2033⁵⁷					
Fase III	FIGO: IC-IIIC	RT Pélvica 45-50 Gy	Quimioterapia (CAP)	A: 66.2 B: 83.3	A: 73.6 B: 89.7
N = 385	Beneficio en el subgrupo de >70 años, G3, Invasión miometrial > 50%	+ G para-aórticos + braquiterapia	CFA 333 mg/m ² DOXO 40 mg/m ² CDDP 50 mg/m ² cada 4 sem x 3 ciclos o más.	P = 0.024	P = 0.006
Estudio italiano⁵⁸					
Fase III	FIGO: IC-IIIC	RT pélvica: 45-50 Gy	Quimioterapia (CAP)	A: 63% B: 63%	A: 69% B: 66%
N = 491	G3 Invasion miometrial mayor del 50%	+ Ganglios para-aórticos	CFA 600 mgm ² ADR 45 mgm ² CDDP 50 mgm ² cada 28 días x 5 ciclos.	NS	NS
GOG-122⁶⁹					
Fase III	FIGO: III, IV	RT Total abdominal 30 Gy	Quimioterapia:	A: 38% B: 50%	A: 55 % B: 42 %
N = 388	Citorreducción óptima Ganglios para-aórticos Positivos	Sobreimpresión a Pelvis y/o para aórticos:	ADR 60 mg + CDDP 50 mg/m ² 8 ciclos.	P = 0.007	P = 0.004
NSGO-EC-9501/EORTC 55991.⁶⁶					
Fase III	FIGO: I-IIIC	RT pélvica ±	RT- QT secuencial:	A:75% B: 82%	No alcanzado.
N = 367	G3, invasión miometrial > 50%	BT: 44 Gy.	CDDP 50 mg/m ² + ADR 50 mg/m ² o EPI 75 mg/m ² (AP)	P = 0.046	
			PXL 175 mg/m ² + EPI 60 mg/m ² + CBP AUC 5 o PXL 175 mg/m ² + CBP AUC 5-6		

con RT abdominal total y de 26% en el brazo de quimioterapia, el mayor beneficio de la quimioterapia fue reducir la recaída a distancia siendo de 18% en el brazo de RT y de 10% en el brazo del tratamiento sistémico, aunque el brazo de quimioterapia se asoció con mayor toxicidad hematológica y gastrointestinal.⁶⁹

De acuerdo a los resultados de este estudio las pacientes con EC III y IV, deben ser candidatas para tratamiento sistémico con o sin RT dirigida al sitio del volumen tumoral. El esquema de doxorubicina y cisplatino fue considerado por muchos años el esquema estándar para enfermedad avanzada. El estudio GOG 177 en CE avanzado o recurrente que comparó un esquema triple paclitaxel + doxorubicina + cisplatino (TAP) con factor estimulante de colonias, *vs.* el uso de doxorubicina + cisplatino (AP), mostró que el esquema triple es superior, pero también resultó ser un esquema mucho más tóxico teniendo que suspender el tratamiento en 24% de los pacientes en el grupo con TAP contra 10% en el grupo de AP.⁷⁰

El esquema de paclitaxel + carboplatino, por su perfil de eficacia y buena tolerabilidad a pesar de que no ha sido evaluado en un estudio aleatorizado es un esquema que se prefiere utilizar.⁷¹

En el cuadro 2, se muestran los diferentes estudios aleatorizados que han comparado distintos esquemas de tratamiento por etapas clínicas así como sus resultados.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Aproximadamente 33% de las recaídas son localizadas a la pelvis y 66% se han diseminado a otros sitios. En presencia de recaída pélvica se puede intentar cirugía, con la posibilidad de realizar exenteración pélvica de salvamento cuando esto es factible, así como la opción de utilizar la RT.⁷² Pacientes con recaída local no susceptible de tratamiento con cirugía o RT y aquéllas

con enfermedad extensa y patrón diseminado, son consideradas para tratamiento sistémico paliativo que puede ser hormonal a base de progesterona o con quimioterapia, debiéndose tomar en cuenta para ello el nivel de actividad de las pacientes teniendo como objetivo retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia, se debe atender el manejo de síntomas y mejorar la calidad de vida.

La quimioterapia para enfermedad recurrente ha sido basada en doxorubicina, epirubicina, cisplatino, carboplatino y paclitaxel, debiéndose tomar en cuenta para la decisión terapéutica la quimioterapia previa recibida. Se puede optar por administrar monodroga o quimioterapia combinada con base en la edad de la paciente y el nivel de actividad. Con la quimioterapia combinada, se obtienen respuestas en un rango de 30 a 69%, mientras que con monodroga son de 17 a 34%. Comparando doxorubicina + cisplatino (AC) contra doxorubicina sola se obtuvieron respuestas de 42 *vs.* 25%,⁷³ respectivamente. El esquema TAP, ya comentado previamente, aunque se asocia a mejor supervivencia no es aconsejable su uso por conllevar la posibilidad de alta toxicidad.

El tratamiento hormonal con un agente progestacional, habitualmente acetato de medroxiprogesterona es una opción terapéutica, especialmente en pacientes con tumores de bajo grado, con receptores progestacionales positivos y con intervalo libre de enfermedad largo, pudiéndose esperar respuestas en pacientes con estas características hasta de 37%.⁷⁴

Seguimiento

Se aconseja una evaluación cada tres o cuatro meses durante los tres primeros años, basado en historia clínica, examen físico que incluya las áreas linfoportadoras y exploración ginecológica completa que incluya tacto recto-vaginal. A partir del tercer año las evaluaciones deben ser cada seis meses.

RECOMENDACIONES DEL PRIMER CONSENSO MEXICANO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

No existe evidencia suficiente para realizar escrutinio en mujeres con riesgo promedio. Si la mujer tiene dos o más factores de riesgo (diabetes mellitus, obesidad, exposición crónica a estrógenos, uso de tamoxifeno), deben entrar a un programa de escrutinio a partir de los 45 años, así como las mujeres posmenopáusicas que presenten sangrado transvaginal (abundante o goteo no

esperado) se les debe realizar biopsia endometrial mediante histeroscopia (*Evidencia C, recomendación 1*).

En mujeres consideradas de alto riesgo (historia familiar de cáncer de colon no polipósico y pacientes con síndrome de Lynch tipo II), deben iniciar un programa de escrutinio a los 35 años (*Evidencia C, recomendación 1*).

I. PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Aplicable a pacientes posmenopáusicas que reciben estrógenos solos sin oposición o con progestágenos en su presentación oral, parenteral o tópica.

Vigilancia anual con ultrasonido de alta resolución para medir espesor endometrial, preferentemente ultrasonido transvaginal:

- 1. Endometrio ≤ 5 mm.
 - 1.1. Paciente asintomática.
 - 1.1.1. Continuar con vigilancia anual.
 - 1.2. Paciente sintomática (sangrado transvaginal).
 - 1.2.1. Se abordará como paciente con endometrio ≥ 5 mm.
- 2. Endometrio ≥ 5 mm.
 - 2.1. Paciente asintomática, optar por una de las siguientes:
 - 2.1.1. Histeroscopia con biopsia dirigida (*Evidencia A, recomendación 2*).
 - 2.1.2. Biopsia fraccionada* en consultorio. Utilizar cánula Pipelle o Novak.
 - 2.1.3. Legrado uterino instrumentado bajo anestesia (en caso de no lograr realizar la biopsia endometrial en consultorio por dolor, estenosis cervical o atrofia).
 - 2.1.4. Histerectomía total abdominal (tipo I) con estudio transoperatorio (HTA+ETO) en caso de no lograr realizar alguno de los procedimientos previos (*Evidencia C, recomendación 1*).
 - 2.2. Paciente sintomática (sangrado transvaginal).
 - 2.2.1. Suspender terapia de reemplazo hormonal.
 - 2.2.2. Ultrasonido de alta resolución con Doppler, preferentemente transvaginal (en caso de no contar con ultrasonido previo) (*Evidencia B, recomendación 1*).

- 2.2.3. Histeroscopia con biopsia dirigida (*Evidencia A recomendación 1*).
- 2.2.4. Biopsia fraccionada en consultorio. Utilizar cánula Pipelle o Novak.
- 2.2.5. Legrado uterino instrumentado bajo anestesia (en caso de no lograr realizar la biopsia endometrial en consultorio por dolor, estenosis cervical o atrofia) (*Evidencia C, recomendación 1*).
- 2.2.6. Histerectomía total abdominal (tipo I) con estudio transoperatorio (HTA+ETO) en caso de no lograr realizar alguno de los procedimientos previos (*Evidencia C, recomendación 1*).

Resultado de la biopsia:

a) Positiva a cáncer endometrial:

- Suspender terapia de reemplazo hormonal.
- Tratamiento específico para cáncer de endometrio.

b) Negativa a malignidad:

- Evaluar la necesidad de continuar con terapia de reemplazo hormonal (tomar en cuenta otros factores de riesgo para cáncer de endometrio).

II. PACIENTES CON USO DE TAMOXIFENO

En pacientes que utilizan tamoxifeno,** las recomendaciones incluyen a pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas. El uso de tamoxifeno no debe ser mayor a cinco años (*Evidencia A, recomendación 1*).

Recomendaciones previas al inicio de uso de tamoxifeno

- Realizar ultrasonido de alta resolución preferentemente transvaginal para descartar patología endometrial preexistente y obtener dimensión ba-

* Se considera biopsia fraccionada cuando se realiza inicialmente legrado endocervical y posteriormente biopsia endometrial incluyendo las cuatro paredes de la cavidad uterina en sentido de las manecillas del reloj. Las muestras se realizan con instrumentos independientes y se envía el material en recipientes separados para evitar contaminación celular (*Evidencia B, recomendación 1*).

** La paciente que utiliza tamoxifeno debe llevar una adecuada vigilancia mediante exploración física, vigilancia mamaria con mastografías, datos de insuficiencia venosa y evaluación clínica de afección retiniana, además de practicar pruebas de funcionamiento hepático periódicamente.

sal del espesor endometrial para comparaciones ulteriores (*Evidencia B, recomendación 1*).

Recomendaciones durante el tratamiento con tamoxifeno

Vigilancia anual con ultrasonido de alta resolución para medir espesor endometrial, preferentemente ultrasonido transvaginal, punto de corte 5 mm:

- 1. Endometrio < 5 mm en paciente asintomática.
 - 1.1 Continuar con vigilancia anual.
- 2. Endometrio < 5 mm en paciente sintomática, endometrio ≥ 5 mm en paciente con o sin sangrado transvaginal, optar por una de las siguientes:
 - 2.1 Ultrasonido de alta resolución con Doppler, preferentemente transvaginal (en caso de no contar con ultrasonido previo).
 - 2.2 Histeroscopia con biopsia dirigida.
 - 2.3 Biopsia fraccionada en consultorio. Utilizar cánula Pipelle o Novak.
 - 2.4 Legrado uterino instrumentado bajo anestesia (en caso de no lograr realizar la biopsia endometrial en consultorio por dolor, estenosis cervical o atrofia).
 - 2.5 Histerectomía total abdominal (tipo I) con estudio transoperatorio (HTA+ETO) en caso de no lograr realizar alguno de los procedimientos previos.

Resultado del estudio histopatológico de biopsia o pieza quirúrgica

• Negativa a malignidad:

- En pacientes posmenopáusicas cambiar a inhibidor de aromatasa para completar cinco años de hormonoterapia (si se cuenta con el recurso), de lo contrario continuar con tamoxifeno. Se incluyen pacientes con menopausia quirúrgica en las que se realizó histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral (HTA + SOB).
- En caso de preservar útero, se recomienda continuar con ultrasonido anual para medir espesor endometrial y completar cinco años de hormonoterapia con inhibidores de aromatasa (si se cuenta con el recurso).

• Hiperplasia endometrial (cualquier tipo):

- Individualizar caso.
- Ofrecer histerectomía con salpingooforectomía bilateral en pacientes sin contraindicación quirúrgica.
- En pacientes posmenopáusicas cambiar a inhibidor de aromatasa para completar los cinco años de hormonoterapia (si se cuenta con el recurso), de lo contrario continuar con tamoxifeno. Se incluyen pacientes con menopausia quirúrgica en las que se realizó HTA + SOB.
- En caso de preservar útero, se recomienda continuar con ultrasonido anual para medir espesor endometrial y completar cinco años de hormonoterapia con inhibidores de aromatasa (*Evidencia B, recomendación 1*).

• Positiva a malignidad:

- Suspender tamoxifeno.
- Tratamiento específico para cáncer de endometrio.
- Al término del tratamiento de cáncer endometrial, reiniciar hormonoterapia con inhibidores de aromatasa para completar los cinco años de hormonoterapia.

Recomendaciones al finalizar tratamiento con tamoxifeno

- Continuar vigilancia del espesor endometrial en forma anual.
- Realizar biopsia endometrial en caso de sangrado transvaginal o espesor endometrial ≥ 5 mm.

III. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN CUANDO LA BIOPSIA ES REPORTADA POSITIVA

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgico-histológica. La cirugía estadificadora debe realizarse por cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo.

En caso de que la paciente no sea tratada inicialmente por un oncólogo y acorde con los lineamientos internacionales y de este consenso, es indispensable que la paciente sea valorada por un cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo en las siguientes situaciones:

- Necesidad de reintervención quirúrgica por dificultar técnica en la primera intervención quirúrgica.
- Reporte histológico preoperatorio que sugiera alto riesgo para diseminación extrauterina (grado 3 o estirpe seroso papilar, células claras o carcinosarcoma).
- Estudio histopatológico definitivo de cáncer endometrial no esperado posterior a histerectomía realizada por otras indicaciones.
- Evidencia de enfermedad cervical o extrauterina.
- Citología de lavado peritoneal positivo a células malignas.
- Sospecha o diagnóstico de enfermedad recurrente.
- Cuando se ha considerado tratamiento no quirúrgico.

Estudios

- Examen clínico completo incluyendo áreas linfopatadoras (supraclaviculares, axilares, inguinales) y exploración ginecológica incluyendo tacto recto-vaginal para evaluar parametros y tabique rectovaginal.
- Ultrasonido de alta resolución preferentemente transvaginal (en pacientes en las que se realizó la biopsia endometrial sin ultrasonido previo).
- Citología cervicovaginal.
- Histeroscopia con biopsia dirigida (en caso de contar con el recurso) además de ser útil para determinar localización del tumor (afección a istmo, canal cervical) y extensión (tamaño).
- Radiografía de tórax.
- Estudios de laboratorio: BH, PFH, QS, TP, TPT, EGO.
- En histologías desfavorables, además solicitar CA-125.
- Resonancia magnética si el hospital cuenta con el recurso y si su realización es a corto plazo y no retrasa la estadificación quirúrgica; no debe ser utilizada para obviar la linfadenectomía pélvica.
- Manejo de comorbilidades y valoración preoperatoria.

La tomografía computada tiene poca utilidad en determinar la extensión de la enfermedad, por lo que el consenso no recomienda su uso para evaluación preoperatoria.

IV. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

- 1. Debe realizarse estudio transoperatorio (ETO) de útero en forma rutinaria para fines de estadificación.

- 2. Los propósitos del estudio transoperatorio de útero son:
 - 2.1. Descartar malignidad en caso de duda diagnóstica histológica en endometrio ≥ 5 mm sin biopsia previa.
 - 2.2. En diagnóstico de cáncer de endometrio, la utilidad del estudio transoperatorio es:
 - 2.2.1. Corroborar histología.
 - 2.2.2. Corroborar grado histológico.
 - 2.2.3. Determinar profundidad de invasión al miometrio.
 - 2.2.4. Determinar extensión cervical (mucosa y/o estroma).
 - 2.2.5. Determinar afección a istmo.
 - 2.2.6. Determinar afección a anexos.
- 3. El estudio transoperatorio debe:
 - 3.1 Realizarse por médico patólogo.
 - 3.2 En caso de no contar con el servicio de patología, el útero debe ser seccionado por el cirujano (cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo) mediante corte coronal para obtener un segmento anterior y otro posterior (*Evidencia C, recomendación 1*).

V. CIRUGÍA ESTADIFICADORA

Histología favorable (endometrioide)

- a) Cirugía estadificadora recomendada:
 - Laparotomía exploradora mediante incisión infraumbilical media.
 - Citología de líquido en caso de ascitis o lavado peritoneal.
 - Exploración de cavidad abdomino-pélvica.
 - Histerectomía total abdominal y salpingo-ooferectomía bilateral (histerectomía extrafascial) con estudio transoperatorio (HTA + SOB + ETO).
- b) En caso de estar presente uno o más de los siguientes:
 - Cáncer de endometrio de alto grado o poco diferenciado.
 - Profundidad de invasión endometrial $> 50\%$.
 - Extensión al estroma cervical.

Realizar además:

- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica.
- Omentectomía infracólica.
- Remoción de tejido parametrial hasta la pared pélvica (en el caso de extensión al estroma cervical).

c) En la presencia de ganglios palpables:

- Todo ganglio(s) palpable(s) debe retirarse y enviar a ETO.
- Con uno ó más ganglios positivos pélvicos en ETO, debe realizarse detumorización y linfadenectomía para-aórtica (*Evidencia C, recomendación 1*).

**Histología desfavorable
(seroso papilar y células claras)**

a) Cirugía estadificadora recomendada:

- Laparotomía exploradora mediante incisión infraumbilical media.
- Citología de líquido en caso de ascitis o lavado peritoneal.
- Exploración de cavidad abdomino-pélvica.
- Histerectomía total abdominal y salpingo-ooferectomía bilateral con estudio transoperatorio (HTA + SOB + ETO).
- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica.
- Omentectomía infracólica.

b) En la presencia de ganglios palpables:

- Todo ganglio(s) palpable(s) debe retirarse y enviar a ETO.
- Con uno o más ganglios positivos pélvicos en ETO, debe realizarse detumorización y linfadenectomía para-aórtica (*Evidencia C, recomendación 1*).

Laparoscopia

Las ventajas de la laparoscopia comparada con laparotomía son varias:

- Facilita la estadificación en pacientes obesas.
- Existe menos sangrado transoperatorio.
- Disminuye el tiempo estancia postoperatoria.
- Existe mejor recuperación del evento quirúrgico.

El consenso recomienda utilizar la laparoscopia con fines de estadificación, sólo al cumplir los siguientes requisitos:

- Entrenamiento adecuado para esta técnica por parte de los cirujanos oncólogos y ginecólogos oncólogos.
- Contar con el equipo adecuado, tanto humano como técnico.
- Haber completado la curva de aprendizaje, recomendando entre 25 y 30 procedimientos de estadificación en cáncer de endometrio, especialmente para la disección para-aórtica (*Evidencia B, recomendación 1*).

**VI.
ETAPA IA, IB, G1, G2**

Etapa I

1. Cirugía estadificadora.
2. Omentectomía (variedad no endometrioide).
3. No tratamiento adyuvante (proporcionar braquiterapia en el caso de que se reporte invasión linfovascular) (*Evidencia C, recomendación 1*).

**VII.
ETAPA IA, IB, G3**

1. Cirugía estadificadora
2. Omentectomía en el caso de variedad no endometrioide.
3. Braquiterapia vaginal.
- Alta tasa de dosis: Cuatro aplicaciones de 6 Gy cada una, o
- Baja tasa de dosis: 35 Gy a 0.5 cm cúpula vaginal (*Evidencia D, recomendación 1*).
4. Radioterapia pélvica externa en variedad no endometrioide y factores de mal pronóstico: Radioterapia con técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones.
5. Quimioterapia adyuvante (posterior a radioterapia) en variedad no endometrioide y factores de mal pronóstico:
 - CAP (ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino) cada 21 días x cuatro ciclos. (*Evidencia B, recomendación 2*), o
 - Paclitaxel + carboplatino* cada 21 días x seis ciclos (*Evidencia C, recomendación 1*).

Se puede administrar quimioterapia como radiosen-

*Esquema mejor tolerado.

sibilizador a base de CDDP 50 mg día uno y 28 durante la radioterapia a pelvis externa (*Evidencia C, recomendación 2*).

VIII. ETAPA II, G1, G2

1. Cirugía estadificadora.
2. Omentectomía en el caso de variedad no endometriode.
3. Braquiterapia vaginal.
4. Radioterapia pélvica externa en variedad no endometriode y factores de mal pronóstico: Radioterapia con técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones.

Se puede administrar quimioterapia como radiosensibilizador a base de CDDP 50 mg día uno y 28 durante la radioterapia a pelvis externa (*Evidencia C, recomendación 2*).

IX. ETAPA II, G3

1. Cirugía estadificadora.
2. Omentectomía en el caso de variedad no endometriode.
3. Braquiterapia vaginal.
4. Radioterapia pélvica externa en variedad no endometriode y factores de mal pronóstico: Radioterapia con técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones.
5. Quimioterapia adyuvante (posterior a radioterapia) en variedad no endometriode y factores de mal pronóstico:

- CAP (ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino) cada 21 días x cuatro ciclos. (*Evidencia B, recomendación 2*), o
- Paclitaxel + carboplatino* cada 21 días x seis ciclos (*Evidencia C, recomendación 1*).

Se puede administrar quimioterapia como radiosensibilizador a base de CDDP 50 mg día uno y 28 durante la radioterapia a pelvis externa (*Evidencia C, recomendación 2*).

X. ETAPA IIIA Y IIIB

1. Cirugía estadificadora. (Omentectomía en el caso de variedad no endometriode).
2. Quimioterapia:
 - CAP cada 28 días x seis ciclos (*Evidencia B, recomendación 2*).
 - Paclitaxel + carboplatino* cada 21 días x seis ciclos (*Evidencia C, recomendación 1*).
3. Radioterapia pélvica externa: radioterapia con técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones
4. Braquiterapia vaginal:
 - Alta tasa de dosis: Cuatro aplicaciones de 6 Gy cada una, o
 - Baja tasa de dosis: 35 Gy a 0.5 cm cúpula vaginal.

No se proporciona quimioterapia a las pacientes que tengan citología positiva, como única evidencia de enfermedad extrauterina.

XI. ETAPA IIIC

1. Cirugía estadificadora (Omentectomía en el caso de variedad no endometriode)
2. Quimioterapia seguida de Radioterapia. Quimioterapia a base de:
 - CAP cada 28 días x seis ciclos (*Evidencia B, recomendación 2*), o

*Esquema mejor tolerado.

- Paclitaxel + carboplatino* cada 21 días x seis ciclos (*Evidencia C, recomendación 1*).
- 3. Radioterapia pélvica externa y a cadenas ganglionares para-aórticas: radioterapia con técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones (*Evidencia A, recomendación 1*).
- 4. Braquiterapia vaginal (En pacientes con afectación y no afectación del cérvix).
 - Alta tasa de dosis: Cuatro aplicaciones de 6 Gy cada una, o
 - Baja tasa de dosis: 35 Gy a 0.5 cm cúpula vaginal (*Evidencia C, recomendación 2*).

XII. ETAPA CLÍNICA IV

1. La cirugía va dirigida a lograr una citorreducción óptima con el objeto de no dejar enfermedad visible y que sea técnicamente posible, pero que a juicio del cirujano no comprometa el tratamiento sistémico, ni incremente en forma importante la morbilidad quirúrgica; posteriormente administrar quimioterapia. El esquema recomendado por ser el mejor tolerado es paclitaxel/carboplatino (*Evidencia C, recomendación 1*).
2. Radioterapia a pelvis externa: técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones y radioterapia a cadenas ganglionares (*Evidencia C, recomendación 1*).
3. Braquiterapia en tumores G3, invasión cervical y vaginal (*Evidencia C, recomendación 1*).

XIII. ENFERMEDAD RECURRENTE

El tratamiento que se utilice deberá tomar en cuenta la edad de la paciente y el nivel de actividad.

1. **Cirugía:** Evaluar cirugía de salvamento (incluyendo la posibilidad de exenteración pélvica) en el caso de recaída pélvica.
2. **Radioterapia:** Radioterapia de salvamento dirigida al sitio donde hubo mayor carga tumoral y/o a pelvis externa. Radioterapia en técnica de caja, cuatro campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones. Indicada en pacientes que no son candidatas para cirugía y que no hayan recibido previamente radioterapia (*Evidencia D, recomendación 1*).

3. **Quimioterapia:** A base de platino o su derivado carboplatino por cuatro a seis ciclos:

- Paclitaxel + carboplatino cada 21 días, o
- Doxorubicina + cisplatino cada 21 días.

Tomar en cuenta la quimioterapia previamente recibida para elegir el mejor fármaco (*Evidencia D, recomendación 1*):

- Monodroga:
 - Doxorubicina
 - Paclitaxel.
- Quimioterapia combinada:
 - Doxorubicina + cisplatino.
 - Carboplatino + paclitaxel.
- Hormonoterapia a base acetato de medroxiprogesterona 200 mg diarios, en pacientes con tumores de bajo grado y receptores progestacionales positivos.

SEGUIMIENTO

- **Los primeros tres años:** Cada tres o cuatro meses.
- **Después del tercer año:** Cada seis meses.

El seguimiento consiste en historia clínica, examen físico (incluyendo áreas linfoportadoras) y ginecológico completo (exploración recto-vaginal).

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Bristol-Mayer-Squibb (BMS) por su apoyo incondicional para la publicación de este documento.

Dr. Carlos Mario López Graniel: Por su trabajo incansable por la Ginecología Oncológica en México y en el mundo, que permitió los cimientos para la creación de este grupo cooperativo mexicano (GICOM).

Dra. Ana Myriam Silva Uribe y Dr. Víctor Lira Puerto por sus aportaciones a la realización del Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio.

Por su colaboración en el trabajo de edición del manuscrito:

Rosa Elena Medina Orozco y Beatriz Rodríguez Quijano.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Globocan* 2005. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
2. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4783-91.
3. Yong WF, Cheung TH, Lo KW, et al. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene* 2007; 26: 1971-8.
4. Podsypanina K, Lee RT, Politics C, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in pTen T mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10320-5.
5. Grönross M, Salmi TA, Vuento MH, Jalava EA, Tyrkkö JE, Maatela JI, et al. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer* 1993; 71(4): 1279-82.
6. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 27-41.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 41-52.
8. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, Other NSABP contributors. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37.
9. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 375-84.
10. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ, Weigel M, Friese K, et al. Measuring the thickness-is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 97-102.
11. Gershenson DM, Mc Guire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G (Eds.). *Gynecologic cancer: controversies in management*. Cap 17. Philadelphia: Elsevier LTD; 2004, p. 241-48.
12. Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 322-26.
13. Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 265-71.
14. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005; 98(1): 63-7.
15. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G, et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1245-50.
16. De Michele A, Tropel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4151-59.
17. Bland AE, Calingaert B, Alvarez-Secord A, Lee PS, Valea FA, Berchuck A, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 150-54.
18. Solima E, Brusati V, Ditto A, Kusamura S, Martinelli F, Hanonet F, et al. Hysteroscopy in endometrial cancer: new methods to evaluate transtubal leakage of saline distension medium. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2): 214.e1-214.e4.
19. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Kundt G, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37(1): 64-71.
20. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509-15.
21. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabal JF, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1792-98.
22. National Comprehensive Cancer Network [sede Web]. Fort Washington: NCCN Clinical practice guidelines in oncology; 2009. Uterine Neoplasms. V.I.2008 [48 pantallas]. Disponible en: www.nccn.org
23. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212(3): 711-18.
24. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 487-93.
25. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(5): 560-66.
26. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ, KM. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 67-70.
27. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 232-35.
28. Nagar H, Dobss S, McClelland R, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 431-34.
29. Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 654-59.
30. Matias-Guiu X. Endometrial neoplasia. In: Nucci M, Oliva E. *Gynecologic Pathology*. 1st Ed. USA: Churchill Livingstone; 2009, p. 233-59.
31. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003.
32. Crum CP, Duska LR, Lee KR, Mutter GL. Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of endometrium. In: Crum CP, Lee KR. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. 1st Ed. Philadelphia USA: Elsevier Saunders; 2006, p. 545-610.
33. Baker P, Oliva E. A practical approach intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 3: 353-65.
34. Benedetti PP, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorrelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23): 1707-116.

35. Egle D, Grissemann B, Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 286-92.
36. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Women's Health* 2008; 8: 8.
37. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 244-48.
38. Hockstra A, Singh DK, Garb M, Arekapudi S, Rademaker A, Lurain JR. Participation of the general gynecologist in surgical staging of endometrial cancer: analysis of cost and perioperative outcomes. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 897-901.
39. Management of endometrial cancer. American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005; 65(2): 413-25.
40. Ptereit DG. Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10(1): 8-14.
41. Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 24.
42. Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 277-80.
43. Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(1): 165-67.
44. Nieto JJ, Gornall R, Toms E, Clarkson S, Hogston P, Woolas RP. Influence of omental biopsy on adjuvant treatment field in clinical stage I endometrial carcinoma. *BJOG* 2002; 109: 576-78.
45. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1506-19.
46. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 126-33.
47. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9658): 137-146, 192.
48. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, Neven P, Van Gorp T, Vergote I. Laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence, and long-term outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 248.e1-e8.
49. Serachiolli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Role of laparoscopic hysterectomy in the management of endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 337-44.
50. Kuoppala T, Tomás E, Heinonen PK. Clinical outcome and complications of laparoscopic surgery compared with traditional surgery in women with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270(1): 25-30.
51. Magrina JF, Weaver AL. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 439-41.
52. Maffuz-Aziz A, Cortés-Martínez G, Delgado-Ramírez R, Escudero-de los Ríos P, Quijano-Castro F, López-Hernández D. Histerectomía laparoscópica en el tratamiento quirúrgico de enfermedades ginecológicas malignas y premalignas. *Cir Ciruj* 2005; 73: 107-112, 116.
53. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Hendl J, Urbánek S. Laparoscopic surgery in women with endometrial cancer: the learning curve. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 195-200.
54. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 109.
55. Greene FL, Page DL (Eds.). AJCC cancer staging handbook. 6th Ed. New York: Springer-Verlag; 2002, p. 299-06.
56. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate - and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226-33.
57. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266-71.
58. Kong A, Powell M, Blake P. The role of postoperative radiotherapy in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20(6): 457-62.
59. Croog VJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Alektiar KM. Adjuvant radiation for early stage endometrial cancer with lymphovascular invasion. *Gynecol Oncol* 2008; 111(1): 49-54.
60. Gaducci A, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 58: 242-56.
61. Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, Obata H, Sekine M, Yahata T, et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 333-39.
62. Kumagai S, Sugiyama T, Honda S, Nishida T, Kamura T. Postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with endometrial cancer at high-risk of recurrence. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2484.
63. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 155-59.
64. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 5503.
65. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. Overview of randomized trials. *Clin Oncol* 2008; 20: 463-69.
66. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GL, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2): 190-93.
67. Bruzzone M, Miglietta L, Franzone P, Gadducci A, Boccardo F. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III-IV endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 345-52.
68. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiro NM, Robert S, Mannel Fowler J, et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 36-44.

69. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2159-66.
70. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4048-53.
71. Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996; 60(2): 288-91.
72. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3902-08.
73. Van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of recurrent endometrioid endome-
- trial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(3): 314-20.
74. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.

Reimpresos:

Dr. David Cantú-de-León

Instituto Nacional de Cancerología
San Fernando No 22
Col. Sección XVI, Tlalpan,
14080, México, D.F.
Tel.: +52 (55) 5628-0400, Exts. 277 y/o 365
Fax: +52 (55) 5573-7037
Correo electrónico: dcantude@yahoo.com.mx