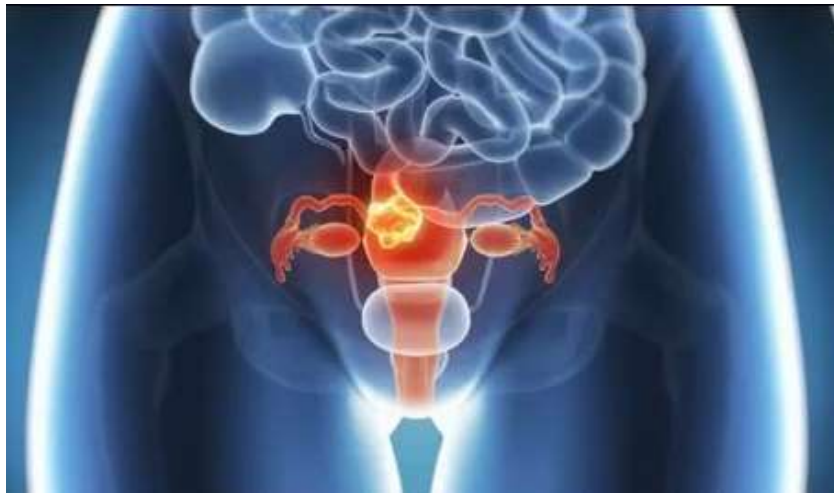


# PROTOCOLO PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

GUIA PARA SU DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



# INDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
DIAGNÓSTICO.....	1
TIPOS HISTOLÓGICOS .....	2
ESTADIFICACIÓN.....	3
TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO TIPO I .....	4
TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO TIPO II.....	6
SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES TRATADAS.....	7
TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TUMORALES EN CÁNCERES TIPO I.....	7
TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TUMORALES EN CÁNCERES TIPO II.....	8
ANEXO. BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA .....	8
BIBLIOGRAFÍA.....	8

## 1. INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. Su prevalencia en nuestro medio es de 7.6 por 100.000 mujeres, con una tasa de incidencia de 5.9 por 100.000 y una tasa de mortalidad de 3.1 por 100.000.

El 40% de los cánceres de endometrio se diagnostican en mujeres mayores de 65 años. Sin embargo, hasta un 25% se diagnostican antes de los 50 años y un 5-6% entre los 35 y 44 años. Si el diagnóstico se realiza en una mujer menor de 50 años hay que descartar que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer, como el síndrome de Lynch.

La supervivencia global a los 5 años se sitúa en torno al 80%, sin embargo, dada la edad avanzada de las pacientes en el momento del diagnóstico y las frecuentes comorbilidades que asocian, su tratamiento es un reto para el especialista.

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar un cáncer de endometrio quedan recogidos en la siguiente tabla.

FACTORES DE RIESGO (RR)			
Exposición a estrógenos exógenos	10-20	Menopausia tardía	2-3
Riesgo familiar/Lynch	5-20	Obesidad	2-5
Antecedente cáncer de mama	>5	Diabetes Mellitus	1.3-3
Nuliparidad	3	Hipertensión arterial	1.3-3
Tamoxifeno	2-3	Menarquia temprana	1.5-2
Edad avanzada	2-3	Ciclos anovuladores	1.5

Los principales factores protectores son el consumo de anticonceptivos hormonales y el uso de gestágenos en forma de liberación depot o local (DIU-levornogestrel).

## 2. DIAGNÓSTICO.

### Diagnóstico de sospecha:

No existen estrategias de cribado poblacional, por lo que se debe insistir en la presencia de síntomas de sospecha para el diagnóstico en estadios iniciales:

- Sangrado genital anómalo en mujeres postmenopáusicas.
- Sangrados intermenstruales o metrorragias abundantes de nueva aparición mujeres perimenopáusicas (45-55 años)
- Secreción genital purulenta en edad avanzada.

### Pruebas de imagen en el cáncer de endometrio:

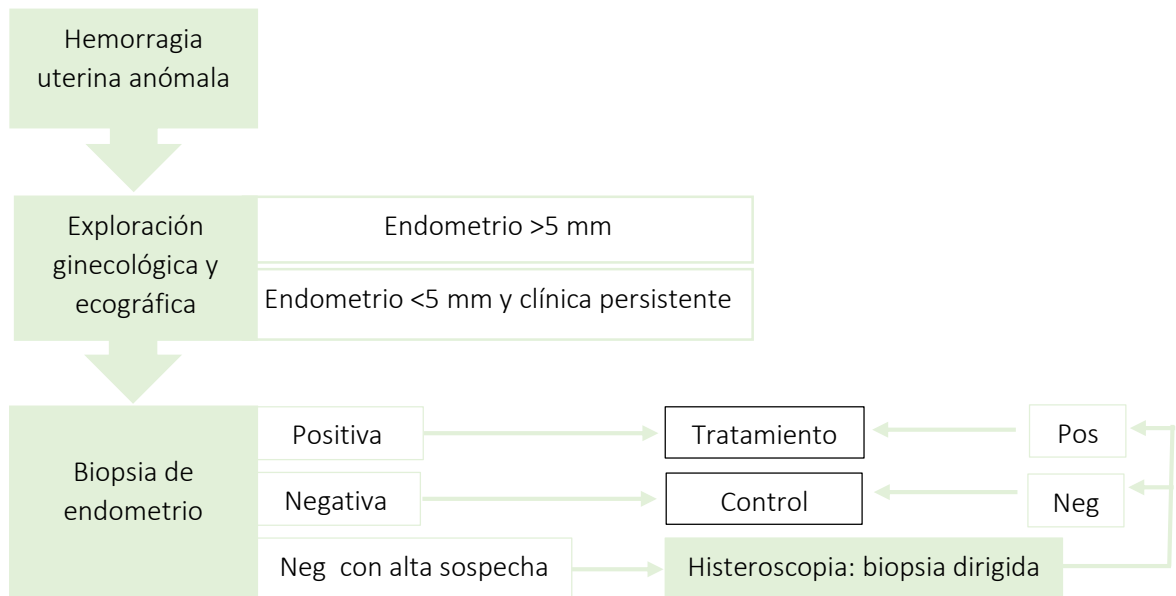
Ante la sospecha clínica de una neoplasia de endometrio se debe realizar inicialmente una ecografía transvaginal o transrectal para valorar el grosor endometrial.

La realización de la resonancia magnética de pelvis y el TAC abdominopélvico se realizarán si hay confirmación histológica de malignidad para el estudio de extensión.

### Diagnóstico de confirmación:

Se realizará estudio histológico endometrial mediante aspiración en pacientes sintomáticas con un grosor endometrial mayor de 5 mm o si la clínica es persistente a pesar de que la ecografía sea de baja sospecha. En caso de que la biopsia no sea satisfactoria o sea negativa pero la sospecha de neoplasia sea elevada, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica con toma de biopsias dirigidas o legrado uterino.

### Algoritmo diagnóstico del carcinoma de endometrio.



### 3. TIPOS HISTOLÓGICOS.

El cáncer de endometrio se presenta en forma de dos tipos histológicos muy diferentes en cuanto a su biología, pronóstico y tratamiento.

	Tipo I: endometriode	Tipo II: seroso, células claras y carcinosarcoma
Proporción	80%	20%
Asociación estrógenos	Si. Hormonodependiente.	No hormonodependiente.
Origen sobre	Hiperplasia endometrial.	Atrofia endometrial.
Comorbilidades	Obesidad, DM y dislipemia.	No.
Grado histológico	Bajo (G1, G2)	Alto (G3)
Diseminación.	Bajo potencial.	Alto potencial.
Alteraciones genéticas.	Mutación PTEN, inestabilidad de microsatélites, sobreexpresión K-ras.	Sobreexpresión p53 y HER2/Neu
Pronóstico.	Evolución lenta. Mejor pronóstico.	Agresivo. Peor pronóstico.
Supervivencia 5 años	86%	59%

#### 4. ESTADIFICACIÓN.

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica y se realiza según las normas de la FIGO (2009). Sin embargo, se debe realizar un estudio de extensión preterapéutico para adecuar la extensión de la cirugía y los tratamientos adyuvantes a las características basales de la paciente y a los factores pronósticos conocidos.

El estadiaje de las pacientes inoperables por criterios médicos deberá hacerse mediante pruebas de imagen siguiendo los mismos criterios de la FIGO 2009.

##### Estudio de extensión:

- Ecografía transvaginal/transrectal y RM pélvica: valoración de afectación locorregional (tamaño uterino, invasión miometrial, afectación cervical). No existe evidencia de superioridad entre ellas, se recomienda su realización en función de la disponibilidad.
- TC abdomino-pélvico: valoración de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal). Se recomienda realizarlo en los cánceres tipo I con sospecha clínica de estadios avanzados y en todos los tipo II.
- PET-TC: planificación de tratamiento en las recidivas.

##### Estadificación del cáncer de endometrio (FIGO 2009).

Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero.
IA	Invasión miometrial <50%
IB	Invasión miometrial >50%
Estadio II	Tumor que invade el estroma cervical, confinado al útero *.
Estadio III	Extensión local y/o regional.
IIIA	Invade la serosa uterina y/o anejos.
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial.
III C	Metástasis ganglios pélvicos (IIIC1) o paraaórticos (IIIC2).
Estadio IV	Extensión regional y/o a distancia.
IVA	Invasión mucosa vesical y/o rectal.
IVB	Metástasis a distancia, incluidos ganglios inguinales.

\* La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I, no II.

**Grado histológico FIGO 2009:** determinado por el porcentaje de tumor sólido

- G1 (bien diferenciado): <5% de tumor sólido.
- G2 (moderadamente diferenciado): 5-50% de tumor sólido.
- G3 (poco diferenciado): tumor sólido >50%.

**Riesgo de recidiva en estadios iniciales:** el estadio tumoral ayuda a predecir el riesgo de recidiva tumoral en estadios iniciales:

Bajo riesgo	IA-G1 (tipo I)
Riesgo intermedio	IA-G3 (tipo I) y IB/II-G1/2 (tipo I)
Alto riesgo	IB/II-G3 (tipo I) y cualquier tipo II

## 5. TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO TIPO I

### Tratamiento quirúrgico:

El abordaje inicial del cáncer de endometrio tipo I es quirúrgico, preferentemente por vía laparoscópica. Siguiendo los criterios de estadificación de la FIGO debe incluir:

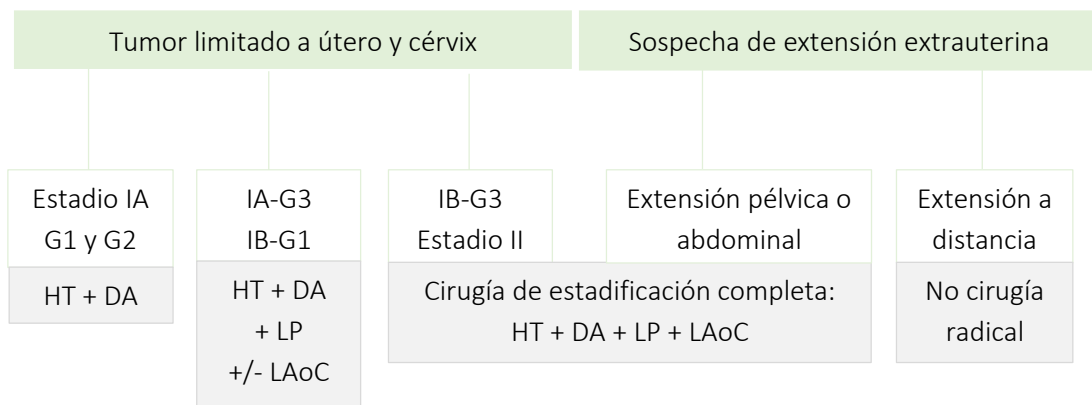
- Histerectomía total extrafascial (HT).
- Anexectomía bilateral (DA).
- Linfadenectomía pélvica y aortocava (LP y LAoC).
- Lavado peritoneal para citología.

La necesidad de realizar linfadenectomía pélvica y aortocava en todos los casos está en discusión, ya que en estadios iniciales carece de valor terapéutico. Por este motivo podría obviarse en estadios IA con grado histológico G1-G2.

En caso de se encuentre afectación ovárica se debe de realizar una estadificación completa, como si se tratara de un cáncer de ovario, ya que podría corresponder a un estadio IIIA de endometrio o bien a un carcinoma de ovario sincrónico.

En estadios avanzados (III y IV) la obtención de una citorreducción óptima ha demostrado un aumento de la supervivencia global de las pacientes, por lo que debe realizarse siempre que sea posible.

En pacientes inoperables por criterios médicos, se ofertarán opciones de tratamiento radioterápico. En casos en que éste sea desestimado se puede administrar tratamiento hormonal paliativo.



### Tratamiento radioterápico.

La radioterapia tiene efecto en el control loco-regional de la enfermedad. Su indicación viene determinada por la profundidad de invasión miometrial, el grado de diferenciación y la idoneidad de la cirugía, junto con otros factores de riesgo menores. Está indicada en:

- Edad mayor de 60 años.
- Tamaño tumoral > 20 mm.
- Afectación tercio inferior del útero.
- Infiltración vascular o linfática.

### Tratamiento quimioterápico.

En estadios de alto riesgo de recidiva (IB-G3, II-G3, IIIA y IIIB) se debe considerar el tratamiento con quimioterapia tras la radioterapia, como adyuvantes a la cirugía.

En estadios avanzados (IIIC y IV), la adyuvancia tras la cirugía de citorreducción se realizará prioritariamente con quimioterapia, evaluando la necesidad de radioterapia posterior.

Los esquemas recomendados son de 4 a 6 ciclos con Carboplatino AUC 5 más Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> más Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup>, ambas cada 21 días.

### Tratamiento hormonal.

No se recomienda el uso de gestágenos en el tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio tipo I, ya que no han demostrado efecto protector ante la aparición de recidivas. Los gestágenos son una opción terapéutica en pacientes clínicamente inoperables o que rechazan la cirugía y en el tratamiento de las recidivas cuando el tumor es bien diferenciado y/o expresa receptores hormonales.

Pautas farmacológicas recomendables:

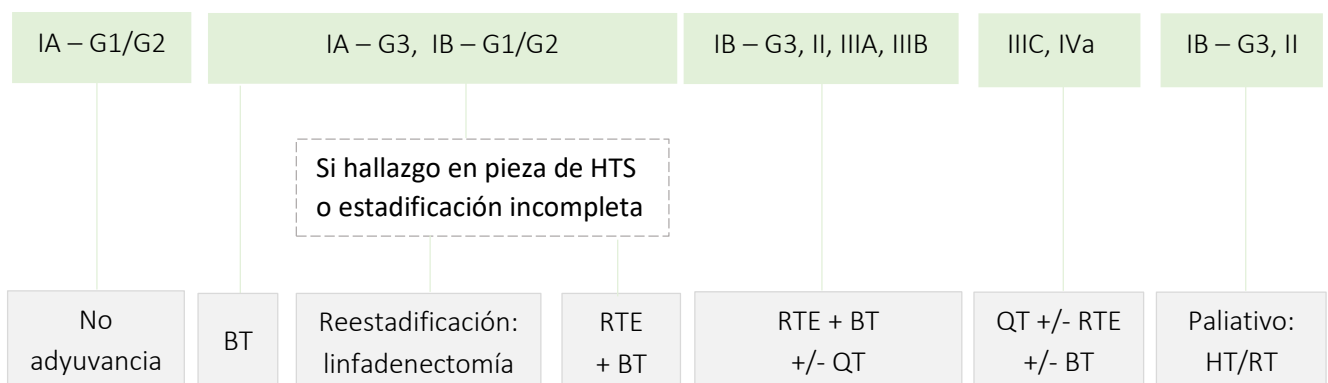
- Acetato de megestrol 160 mg/24 horas.
- Acetato de medroxiprogesterona 200 mg/24 horas.

### Tratamiento conservador en paciente joven con deseo genésico.

El tratamiento conservador se puede ofertar en casos de adenocarcinoma tipo I grado I y sin sospecha de infiltración miometrial. Se recomienda resección de la lesión endometrial mediante legrado o asa de diatermia y asociado a tratamiento con gestágenos.

El tratamiento se puede mantener entre 6 meses y 2 años, con control trimestral mediante biopsia endometrial, histeroscopia diagnóstica y ecografía transvaginal. En caso de que no haya respuesta, se deberá realizar tratamiento quirúrgico radical.

### Algoritmo: tratamiento complementario del cáncer de endometrio tipo I según estadios FIGO.



BT: braquiterapia, HTS: histerectomía simple, RTE: radioterapia externa, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia.

## 6. TRATAMIENTO DEL CANCER DE ENDOMETRIO TIPO II.

### Tratamiento quirúrgico.

Los subtipos seroso, de células claras y los carcinosarcomas son, por definición, lesiones de alto grado con riesgo de diseminación a distancia incluso en estadios iniciales. Por este motivo se recomienda una estadificación completa, que incluye:

- Histerectomía extrafascial con doble anexectomía.
- Linfadenectomía pélvica y aortocava completas.
- Omentectomía.
- Biopsias peritoneales en todos los estadios de la enfermedad.

### Tratamiento quimioterápico.

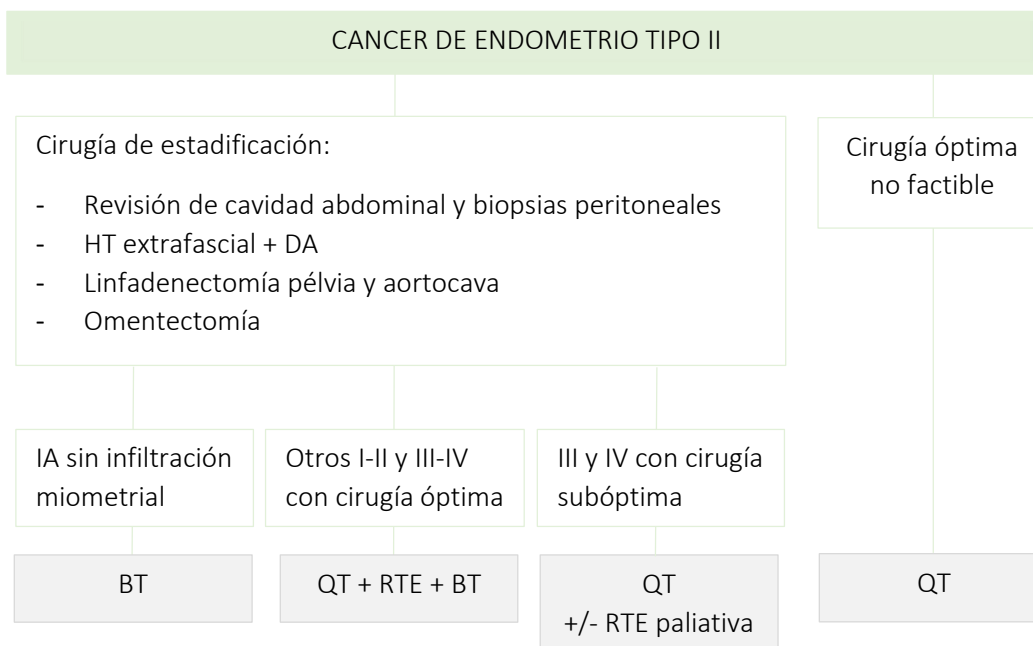
Estos tumores presentan una historia natural de presentar recidivas a nivel local y a distancia, por lo que son siempre tributarios a administrar quimioterapia adyuvante. Dado que sus recidivas más frecuentes son extrapélvicas, es aconsejable iniciar la secuencia de tratamiento con quimioterapia y posteriormente administrar radioterapia si es preciso.

El esquema de quimioterapia más aceptado es 4-6 ciclos de Carboplatino y Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>).

### Tratamiento radioterápico.

Se recomienda administrar radioterapia tras la quimioterapia en los siguientes casos:

- BT exclusiva: en Estadio IA sin afectación del miometrio y sin enfermedad residual.
- RTE y BT: en el resto de estadios I y II, así como en estadios III y IV con una cirugía óptima sin resto tumoral o mínimo.
- En estadios avanzados (III-IV) con una cirugía subóptima o resto importante, la RT únicamente tendrá un papel paliativo.





## 7. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES TRATADAS.

El 50 y 70% de las recurrencias de los cánceres de endometrio se presentan con síntomas clínicos en forma de sangrado (genital, rectal o vesical), distensión abdominal, dolor pélvico persistente, estreñimiento de nueva aparición, tos persistente o síndrome tóxico. Por este motivo, es imperativo informar a la paciente de los posibles signos y síntomas de recidiva para que consulten precozmente al especialista.

### Propuesta de seguimiento en Cáncer de Endometrio.

	Primeros 2 años	Del 2º al 5º año
Anamnesis y exploración física	Semestral	Anual
Citología de cúpula vaginal		
Ecografía transvaginal		
Análítica completa con CA125	Anual	
Otras pruebas (TC, PET, ecografía abdominal, etc)	En función de los hallazgos clínicos.	

\* Toda lesión visible o palpable en la cúpula vaginal debe de ser biopsiada.

\* En cáncer tipo I estadio IA-G1/G2, no se ha demostrado utilidad en la determinación del CA-125 para mejorar la detección de recidivas durante el seguimiento.

\* A partir del quinto año de seguimiento, control clínico habitual en especialista de área.

## 8. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TUMORALES EN CÁNCERES TIPO I.

El tratamiento de la recidiva debe ser individualizado en función de factores tales como el estado general de la paciente y sus comorbilidades, el lugar de la recidiva (local vs. a distancia) y los tratamientos realizados previamente.

### Recidiva local y pélvica.

Sin irradiación previa	<u>Recidiva local:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Primera opción: rescate radioterápico.</li><li>- Alternativa: rescate quirúrgico con adyuvancia opcional (RT y/o QT).</li><li>- En grandes masas: QT neoadyuvante y cirugía y/o RT posterior.</li></ul>
	<u>Recidiva pélvica:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Si lesión reseccable (R0): rescate quirúrgico con posterior RT.</li><li>- Si no reseccable: radioterapia.</li></ul>
Con irradiación previa	<ul style="list-style-type: none"><li>- Primera opción: rescate quirúrgico (intención curativa, R0).</li><li>- Si paciente no operable o no se consigue cirugía R0: reirradiación.</li></ul>

### Recidiva abdominal o peritoneal.

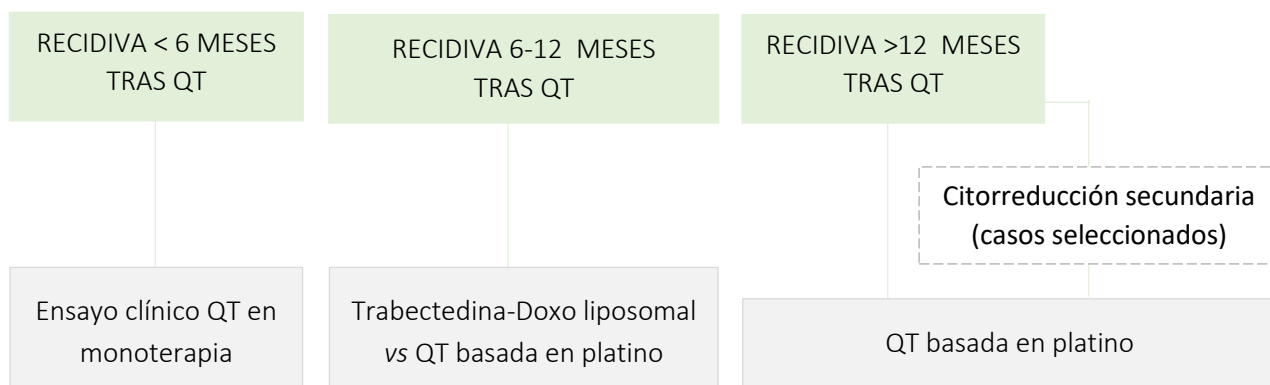
- Si lesión reseccable (R0): rescate quirúrgico seguido de quimioterapia.
- Si no reseccable con intención R0: quimioterapia.

### Metástasis a distancia.

- Tratamiento sistémico con quimioterapia.

## 9. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TUMORALES EN CÁNCERES TIPO II.

Se debe individualizar cada caso, asemejándose al protocolo terapéutico para las recidivas del cáncer epitelial de ovario, que se basa en tratamiento sistémico con quimioterapia.



## 10. ANEXO. GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

La realización de biopsia selectiva de ganglio centinela pélvico en el cáncer de endometrio no ha sido validada para su aplicación clínica, sin embargo, algunos centros ya lo están llevando a cabo con resultados prometedores. En el momento actual, se recomienda su realización sólo dentro de estudios clínicos.

Los criterios de inclusión son pacientes con confirmación histológica de cáncer de endometrio, en estadios I y II. Se excluirán las pacientes con antecedentes de radiación pélvica y/o abdominal.

La técnica consiste en la inyección de un trazador para la posterior localización, exéresis y análisis histológico de los ganglios pélvicos captadores de forma bilateral. Los trazadores más usados son el azul de metileno junto con Tc99 y el verde indocianina. El lugar de instilación está sujeto a debate, lo más habitual es la inyección cervical superficial y profunda a las 3 y 9 horarias

Los resultados publicados hasta el momento muestran tasas de detección entre el 65 y 100%, con una sensibilidad del 67-93% y una especificidad del 96%. El ganglio centinela es el único afectado en el 91% de los casos publicados

## 11. BIBLIOGRAFÍA

Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016. ISBN: 978-84-612-7418-2 - vol. 11.

Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (4ª edición), abril 2018.

Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Versión 2.2015.

Steven C Plaxe. Endometrial carcinoma: Pretreatment evaluation, staging, and surgical treatment. UptoDate, Jun 01, 2017.