

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Dra. Cristina Gutiérrez, Dra. Najjari, Dra. Marta García, Dr. Miguel Alonso
ICO Hospitalet. Barcelona

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio es a nivel mundial la segunda neoplasia ginecológica más frecuente tras el cáncer de cérvix. Según las estadísticas de la Agencia Internacional para la investigación del cáncer de la OMS, en 2020 el cáncer de endometrio representó una prevalencia del 5.5 % sobre el total de casos de cáncer a nivel mundial. En ese año 2020, se estimó que hubo aproximadamente 417.367 nuevos casos de cáncer endometrio y 97.370 muertes, el 30% en Europa solo por detrás de Asia con el 40% [1]. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años [2]. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios I con una tasa de supervivencia a los 5 años del 90%, disminuyendo ésta con la diseminación regional (68%) y a distancia (17%) [3].

FACTORES DE RIESGO

- Un 95% de los casos, se producen por alteraciones genéticas no hereditarias. Constituyen factores de riesgo el exceso de exposición a estrógenos endógenos (obesidad, ciclos anovulatorios, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad) y exógenos (terapia estrogénica, tamoxifeno, fitoestrógenos).
- El 5% restante se asocia a alteraciones genéticas en la línea germinal que suponen una predisposición hereditaria a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio. Entre los genes más comúnmente implicados se encuentran MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (síndrome de Lynch tipo 2, riesgo de 25-50% de cáncer de endometrio), PTEN (sd. Cowden, riesgo del 5-28%) y BRCA1 (riesgo del 3-5%). Otros síndromes heredofamiliares posiblemente relacionados son el de Peutz Jeghers y Li-Fraumeni [3].

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Con el fin de clasificar en grupos de riesgo, las guías recomiendan el estudio de 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, MSH6 y PMS2) y 1 molecular (análisis de la mutación en el dominio exonucleasa del gen POLE), aplicable en principio a todas las histologías y especialmente recomendado en tumores de alto grado.

El grupo con mutación de POLE tiene un excelente pronóstico mientras que los p53abn tienen peor pronóstico. Aquellos mismatch repair deficient (MMRd) o sin perfil molecular específico (non-specific molecular profile, NSMP) tendrían un pronóstico intermedio.

Algoritmo de estudio molecular [5]

Secuenciación POLE



Mutado	No mutado
<i>Endometrioid carcinoma POLE</i>	

Análisis inmunohistoquímico (IHQ) de las proteínas reparadoras (DNA MMR protein: MSH6, PMS2)	
Pérdida de expresión	Expresión conservada
<i>Endometrioid carcinoma MSI-H</i>	



Análisis IHQ de p53	
Normal/ <i>wild-type</i>	Aberrante/ <i>mutant pattern</i>
<i>Endometrioid carcinoma Copy-number low</i>	<i>Serous carcinoma > Endometrioid carcinoma Copy-number high</i>

Clasificación molecular [6]

POLE/ultramutado (5-7%)	Número de mutaciones muy elevado Morfología endometriode Disregulación de la vía PIK3/AKT Pronóstico excelente
MSI-H/hipermutado (28-30%)	Número de mutaciones alto En su mayoría endometrioides Mutación en genes de reparación del DNA Pronóstico intermedio
Copy-number low (CNL) (39%)	Escasa variación del número de copias Carga mutacional baja Endometrioides o histología mixta Pronóstico intermedio
Copy-number high (CNH) Serous-likel/p53abn (23-26%)	Elevada variación del número de copias Carga mutacional muy baja Serosos, células claras, carcinosarcoma y algún endometriode Mal pronóstico

ESTADIFICACIÓN

TABLE 1 Cancer of the corpus uteri

FIGO stage	
I ^a	Tumor confined to the uterine corpus
IA ^a	No or less than half myometrial invasion
IB ^a	More than half myometrial invasion
II ^a	Tumor invades the cervix
III ^a	Local and/or distant metastasis
IIIA ^a	Tumor invades the serosa or adnexa
IIIB ^a	Vaginal involvement
IIIC ^a	Metastasis to lymph nodes
IIIC1 ^a	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2 ^a	Positive para-aortic lymph nodes
IV ^a	Tumor invades distant sites
IVA ^a	Tumor invades bladder or bowel
IVB ^a	Distant metastasis

^aEither G1, G2, or G3.

^bEndocervical glandular involvement only should be considered as Stage I.

^cPositive cytology has to be reported separately without changing the stage.

TABLE 2 Cancer of the corpus uteri: FIGO staging compared with the TNM classification^a

FIGO Stage	Union for International Cancer Control (UICC)		
	T (tumor)	N (lymph nodes)	M (metastasis)
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0-N1	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1	M0
IIIC2	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	Any N	M0
IVB	Any T	Any N	M1

^aCarcinosarcomas should be staged as carcinoma.

El estadio oncológico es uno de los factores pronósticos más importantes. Los dos sistemas de estadificación utilizados son el TNM y el FIGO, estando este segundo más extendido, pero existiendo correlación entre ambos (ver tabla). En 2018, la FIGO realizó la última revisión de la estadificación, siendo la última actualización en 2021. Los sarcomas de origen uterino (leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial) siguen otra clasificación TNM y FIGO diferente.

PROCESO DIAGNÓSTICO

El síntoma cardinal lo constituye el sangrado genital anómalo en la mayoría de los casos (metrorragia postmenopáusica, hipermenorrea, pérdida intercíclica).

La exploración ginecológica mediante inspección con espéculo y tacto vagino-abdomino-rectal es clave para definir el tamaño del útero o si se sospecha infiltración del tabique recto-vaginal o parametrios.

Es preciso la realización de una biopsia endometrial para una adecuada clasificación (especialmente, subtipo y grado histológico). El carcinoma de endometrio de tipo endometriode constituye la histología más frecuente y tiene un comportamiento más indolente [4].

La resonancia magnética es altamente específica para la valoración de la profundidad de invasión miometrial, invasión estromal y la presencia de afectación ganglionar.

El TC puede ser de utilidad para valorar la presencia de adenopatías o metástasis a distancia.

El PET-TC tiene mayor sensibilidad y una excelente especificidad para la evaluación de enfermedad ganglionar o a distancia, pero su uso sistemático no está recomendado. Puede ser de utilidad en la valoración de dudosa afectación adenopática o a distancia. En caso de sospecha de infiltración rectal o vesical se recomienda realizar estudios dirigidos para su confirmación (cistoscopia, rectoscopia).

TRATAMIENTO

Tratamiento primario

La cirugía es el tratamiento estándar en la enfermedad loco-regional. La histerectomía total con salpingooforectomía bilateral sin resección de la cúpula vaginal es la técnica de elección y la laparoscopia es considerada el abordaje estándar.

Se recomienda la biopsia selectiva del ganglio centinela para estadificar pacientes de riesgo bajo e intermedio-bajo.

La linfadenectomía pélvica de estadificación se recomienda en grupos de riesgo intermedio-alto y alto riesgo. Ésta no tiene un valor terapéutico, pero proporciona importante información para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante [7,8]. No existe evidencia de que la presencia de células aisladas (pN0(i+)) tenga impacto pronóstico.

En caso de confirmarse afectación ganglionar (pN+) por técnica de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica, se debe considerar estadiaje paraaórtico mediante técnicas de imagen o bien quirúrgico.

La omentectomía infracólica de estadificación se recomienda en los carcinomas serosos, carcinosarcomas y carcinomas indiferenciados por el riesgo de metástasis a este nivel.

En caso de contraindicación para la cirugía, se puede realizar radioterapia radical.

- Se emplean técnicas de braquiterapia (BQT), para el tratamiento del útero y el tercio superior de vagina, combinadas con radioterapia externa (RTE) en caso de presencia de factores pronósticos desfavorables (invasión miometrial superior al 50%, grado histológico 3 y estadios II, III y IV).
- La braquiterapia radical exclusiva es una modalidad de tratamiento que se podría realizar en bajo grado y estadios muy iniciales.

Tratamiento adyuvante

La indicación de este depende de la estratificación en grupos de riesgo.

Además del estadio tumoral TNM y FIGO, otros factores pronósticos que evalúan el riesgo de recurrencia de la enfermedad son:

- Subtipo histológico (endometrioides vs otros)
- Grado histológico (alto o GH3 vs bajo o GH1-GH2)
- Invasión del espacio linfovascular (ILV: no o focal vs extensa)
- Edad (≥ 60 vs < 60 años)
- Clasificación molecular.

Definición de los grupos de riesgo de acuerdo a las guías ESGO/ESTRO/ESP (2020)

Grupo	Clasificación molecular	
	Desconocida	Conocida
Bajo	E IA + bajo grado + ILV - / focal	E I-II + POLEmut E IA MMRd/NSMP+ bajo grado + ILV - / focal
Intermedio	IB + bajo grado + ILV - / focal IA + alto grado + ILV - / focal IA no endometrioides sin inv. miometrial	IB MMRd/NSMP + bajo grado + ILV - / focal IA MMRd/NSMP + alto grado + ILV - / focal IA + p53mut + histología no endometrioides sin inv miometrial
Intermedio-alto	I + ILV extensa IB + alto grado II (invasión estromal endocervical)	I + MMRd/NSMP + ILV extensa IB + MMRd/NSMP + alto grado II MMRd/NSMP
Alto	III-IVA I-IVA histología no endometrioides (seroso, cels claras, carcinosarcoma, mixtos) con invasión miometrial	III-IA MMRd/NSMP I-IVA p53mut con invasión miometrial
Avanzado-M+	E III-IVA R+ E IVB	

**se asume histología endometrioides en todas las categorías. En caso contrario se especifica. MMRd: mismatch repair deficient. NSMP: non-specific molecular profile.*

Los estudios PORTEC-1 [10,12] y GOG-99 [11] evaluaron el beneficio de la RTE tras la cirugía versus realizar solamente observación, y mostraron una disminución significativa del riesgo de recaída vaginal y pélvica en las pacientes que recibían RTE adyuvante aunque sin diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. Estos estudios permitieron identificar una serie de factores de riesgo

independientes que definieron el grupo de riesgo intermedio-alto que presentaba una mayor reducción absoluta de la recidiva locorregional (invasión de >50% del miometrio, grado histológico 3, edad >60 años, ILV). En base a estos resultados no se recomendaba RTE adyuvante en los grupos de riesgo bajo o intermedio-bajo.

Con los resultados del PORTEC-2 [13] se demostró la no inferioridad de la braquiterapia vaginal en cuanto a tasa de recurrencia a los 5 años (local o distancia) o supervivencia global, reemplazando a la radioterapia externa como tratamiento adyuvante estándar para pacientes con factores de riesgo intermedio-alto.

En cuanto al tratamiento sistémico, no hay un claro consenso sobre el tratamiento estándar en estos grupos de pacientes.

El PORTEC-3 buscaba evaluar el beneficio de la QTRT adyuvante en comparación con la RTE sola en pacientes de alto riesgo. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo de QTRT en comparación con la RTE sola, siendo la mayor parte de las recidivas a distancia. El mayor beneficio en supervivencia global se observó en estadios III e histología serosa. El análisis molecular mostró un beneficio significativo en la adición de QT en los carcinomas p53 mutados estadios I a III [14,15].

El GOG-258 [16] (813 pacientes E III o IVA o serosos E I y II) comparaba el mismo esquema de QTRT que el PORTEC-3 en comparación con QT sola sin observarse diferencias en la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global. Sin embargo en el grupo de QT sola, las tasas de recidiva ganglionar pélvica y paraaórtica fueron significativamente mayores.

El GOG-249 [17] (601 pacientes e I-II con riesgo intermedio alto y pacientes con histología serosa o de célula clara) no encontró diferencias en cuanto a supervivencia libre de recidiva y supervivencia global a los 5 años al comparar la adición de 3 ciclos de QT secuencial a braquiterapia adyuvante con respecto a RTE sola. Sin embargo, las recurrencias ganglionares fueron mayores en el grupo que combinó QT y BQT así como la toxicidad grado 3 o superior.

En base a estos resultados, valorando por grupos de riesgo:

- **Bajo riesgo:** Se puede omitir el tratamiento adyuvante.
- **Riesgo intermedio:** Se recomienda braquiterapia adyuvante. Puede considerarse su omisión en casos seleccionados con menor riesgo de recidiva (<60 años y POLE mutadas). Valorar de forma multidisciplinar e individualizada añadir RTE+/-QT en:
 - o p53 mutadas en tumores limitados a lesiones polipoideas o sin invasión miometrial

- Ganglios paraaórticos por encima de la vena renal si hay afectación de >3 ganglios pélvicos, afectación de ilíacos comunes y/o si existe infiltración extrauterina.

Dosis:

- Entre 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones
- Entre 55-65 Gy EQD210 en boost integrado o de manera secuencial para volúmenes con enfermedad residual post cirugía microscópica o mínima macroscópica.
- El fraccionamiento estándar es 1.8 Gy/fracción diarios en 5 fracciones semanales.

Con BQT, el volumen a tratar es el tercio superior de la vagina (3 cm de longitud) en una profundidad de 5 mm.

• **Braquiterapia adyuvante exclusiva:**

- Aplicadores: Ovoides o cilindro en función de la anatomía de la paciente
- Tasa de dosis:
 - HDR:
 - 3 fracciones de 7 Gy a 0.5 cm de la superficie del aplicador distribuidas en 3 aplicaciones a la semana.
 - Otros: 5.5 Gy x 4 fracciones, 5 Gy x 5 fracciones.
 - PDR: 50 Gy a 0.7 Gy/h distribuidas en dos aplicaciones de 25 Gy separadas en dos semanas.

• **Braquiterapia adyuvante como sobreimpresión a la RTE.**

- Aplicadores: Ovoides o cilindro en función de la anatomía de la paciente
- Tasa de dosis:
 - HDR: 5,5 Gy x 2 fr o DU 7Gy
 - PDR: 15-20 Gy

RADIOTERAPIA RADICAL (SIN CIRUGÍA PREVIA)

Indicación: El tratamiento definitivo con RTE, BQT o una combinación de ambas puede indicarse en pacientes en las que existe contraindicación quirúrgica por comorbilidades (inoperables).

- Braquiterapia radical exclusiva: en estadios muy iniciales o tumores de bajo grado.
- Combinación de braquiterapia y radioterapia externa en caso de presencia de factores pronósticos desfavorables (invasión miometrial superior al 50%, grado histológico 3 y estadios II, III y IV).
- Valorar en caso de afectación loco-regional asociar QT [5].

Volumen a tratar: incluir útero, cérvix, dos tercios superiores de vagina y cualquier localización extrauterina de enfermedad.

Dosis:

- Dosis total EQD210 de al menos 80 Gy en el GTV
- EQD210 D90 de unos 48 Gy al CTV con BQT sola
- EQD210 D90 entre 60-65 Gy con la combinación de BQT y RTE.

• **Braquiterapia exclusiva.**

- Aplicadores: Sonda uterina simple o doble + colpostato (ovoides o cilindro).
- Tasa de dosis:
 - HDR: 6-7 Gy/fr en 6 fracciones
 - PDR: 60-65 Gy al útero y 45-50 Gy al tercio superior vagina.

• **Braquiterapia combinada con radioterapia externa.**

- Aplicadores: Sonda uterina simple o doble + colpostato (ovoides o cilindro).
- Tasa de dosis:
 - HDR: 7 Gy/fr en 3-4 fracciones.
 - PDR: 25-30 Gy al CTV (útero) y 35-50 Gy al GTV, 1 sesión

RADIOTERAPIA PALIATIVA

Los síntomas más comunes en pacientes con enfermedad avanzada incluyen sangrado vaginal, dolor pélvico, flujo maloliente u otros síntomas relacionados con la enfermedad metastásica.

Aunque no existe un esquema de fracciones y dosis estándar, se practica comúnmente una dosis de 20 Gy en cinco fracciones durante una semana ó 30 Gy en 10 fracciones durante dos semanas.

En pacientes con sangrado vaginal severo, se puede probar un curso corto de radioterapia externa y, en caso de refractariedad, la radioterapia intracavitaria puede ser altamente efectiva para controlar el sangrado.

Dicho apartado puede aplicarse al resto de neoplasias ginecológicas.

