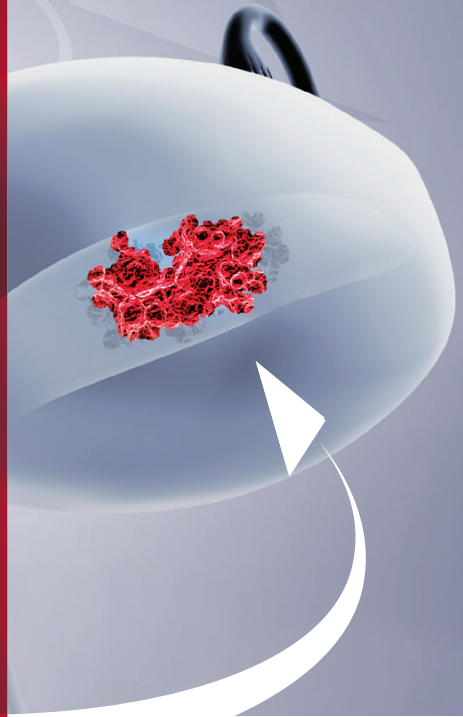


Cáncer de endometrio

GUÍA CLÍNICA





GUÍA CLÍNICA

CÁNCER DE ENDOMETRIO



Colombo, N., Creutzberg C., Amant F., ... Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up, *International Journal of Gynecological Cancer* 27(1), 2-30. DOI:10. 1097/IGC.0000000000000609

La primera reunión realizada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Europea de Radioterapia Oncológica (ESTRO) y la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica para la elaboración conjunta del consenso en cáncer de endometrio, fue realizada los días 11-13 de Diciembre de 2014, en Milán (Italia). Con la participación de 40 expertos con un abordaje multidisciplinar del cáncer de endometrio. Previa a la reunión, se identificaron tres preguntas clínicamente relevantes para cada área temática o grupo de trabajo, generando un total de 12 preguntas clínicamente relevantes:

1. ¿Qué vigilancia debe ser realizada en mujeres asintomáticas?
2. ¿Cuál es el manejo y esquema de tratamiento de preservación de la fertilidad en pacientes con hiperplasia atípica (HA)/ neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) y carcinoma endometrial de tipo endometriode grado 1 (CEE)?
3. ¿Qué marcadores (moleculares) pueden ayudar a distinguir las lesiones (pre) malignas de las lesiones benignas y/o ambiguas?
4. ¿Cómo influye la condición médica de la paciente en el tratamiento quirúrgico?
5. ¿Cuál es la indicación y hasta qué punto está indicada la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio?
6. ¿Qué tipo de radicalidad quirúrgica debe realizarse en los diferentes estadios y subtipos histológicos de cáncer de endometrio?
7. ¿Cuál es la mejor definición actual de grupos de riesgo para la terapia adyuvante?
8. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo e intermedio?
9. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo?
10. ¿La cirugía o la radioterapia (RT) tienen un papel en el cáncer de endometrio avanzado o recurrente?
11. ¿Cuáles son las terapias sistémicas óptimas para la enfermedad avanzada y/o recurrente?
12. ¿Cuáles son las terapias dirigidas más prometedoras y qué diseños de estudio deben usarse para evaluar su beneficio clínico?

Cada grupo de trabajo fue responsable de revisar la literatura para redactar las recomendaciones preliminares relacionadas con cada una de las preguntas asignadas. Durante la conferencia, en sesiones paralelas, los cuatro grupos de trabajo discutieron y llegaron a un consenso sobre las recomendaciones relacionadas con cada una de las preguntas asignadas. Las recomendaciones de cada grupo se presentaron luego a todo el grupo de expertos, donde fueron discutidas y modificadas según fuese necesario. Se utilizó una versión adaptada del "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System" (tabla 1) para definir el nivel de evidencia y la solidez de cada recomendación propuesta por el consenso.¹ Finalmente, se realizó una votación para determinar el nivel de acuerdo entre el grupo expertos para cada una de las recomendaciones. Se permitió que los miembros se abstuvieran de votar en los casos en que no tenían la experiencia suficiente para estar a favor o en contra de las recomendaciones o si existía un conflicto de intereses que pudiese influir en su voto.

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia

- I Evidencia de al menos un gran ensayo clínico aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados, sin heterogeneidad
- II Pequeños ensayos clínicos aleatorizados o grandes ensayos clínicos aleatorizados con sospecha de sesgo (calidad metodológica menor) o un metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
- III Estudios prospectivos de cohortes
- IV Estudios de cohortes retrospectivos o estudios casos-control
- V Estudios sin grupo control, casos clínicos u opinión de experto

Grado de recomendación

- A Extremadamente recomendable. Evidencia sólida de que la medida es eficaz, con un beneficio clínico claro
- B Recomendable. Evidencia sólida o moderada para la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado
- C Opcional. Evidencia insuficiente en eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (efectos adversos, costes, ...)
- D Generalmente no recomendable. Evidencia moderada de que la medida no es eficaz o que el riesgo supera el beneficio
- E Nunca recomendada. Evidencia sólida que la medida no es eficaz o presencia de resultados adversos

¹ Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33:139-144.

TABLA DEL CONTENIDO:

1. ¿Qué vigilancia debe ser realizada en mujeres asintomáticas?.....	7
2. ¿Cuál es el manejo y esquema de tratamiento de preservación de fertilidad en pacientes con HA/NIE o CEE grado 1?	8
3. ¿Que marcadores (moleculares) pueden ayudar a distinguir las lesiones (pre) malignas de las lesiones benignas y/o ambiguas?	9
4. ¿Cómo influye la condición médica de la paciente en el tratamiento quirúrgico?.....	10
5. ¿Cuál es la indicación y hasta qué punto está indicada la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio?	12
6. ¿Qué tipo de radicalidad quirúrgica debe realizarse en los diferentes estadios y subtipos histológicos de cáncer de endometrio?	13
7. ¿Cuál es la mejor definición actual de grupos de riesgo para la terapia adyuvante?.....	14
8. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio bajo riesgo e intermedio?	15
9. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo?.....	16
10. ¿La cirugía o la radioterapia (RT) tienen un papel en el cáncer de endometrio avanzado o recurrente?.....	18
11. ¿Cuáles son las terapias sistémicas óptimas para la enfermedad avanzada/ recurrente?	19
12. ¿Cuáles son las terapias dirigidas más prometedoras y qué diseños de estudio deben usarse para evaluar su beneficio clínico?	20

CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

1. ¿Qué vigilancia debe ser realizada en mujeres asintomáticas?

- A** No existe nivel de evidencia del uso del cribado en la población general (LoE II)
- A** La terapia estrogénica sin oposición no debe iniciarse y debe ser suspendida en mujeres con presencia de útero (LoE III)
- B** No se recomienda la revisiones de rutina en mujeres asintomáticas con obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes mellitus, infertilidad, nuliparidad o menopausia tardía (LoE III)
- B** Para las mujeres con tumor de células de granulosa variante del adulto, si no se ha realizado una histerectomía, se recomienda estudio histológico endometrial. Si no presenta evidencia de (pre) malignidad, no requiere más pruebas de detección de neoplasia endometrial (LoE IV)
- B** En pacientes con cáncer epitelial de ovario con preservación de la fertilidad, se recomienda el estudio histológico endometrial en el momento del diagnóstico (LoE IV)
- B** No se recomienda el cribado de rutina para cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas usuarias de tamoxifeno (LoE III)
- B** La vigilancia del endometrio mediante examen ginecológico, ecografía transvaginal y biopsia por aspirado endometrial a partir de los 35 años (anualmente hasta la histerectomía) se debe ofrecer a todas las pacientes portadoras de las mutaciones englobadas en el síndrome de Lynch (LoE IV)
- B** La cirugía profiláctica (histerectomía y salpingooforectomía bilateral), preferiblemente con un abordaje mínimamente invasivo, debe recomendarse a los 40 años como una opción válida para las pacientes portadoras de las mutaciones del síndrome de Lynch como prevención del cáncer de endometrio y ovario. Se recomienda informar de los pros y contras de la cirugía profiláctica (LoE IV).

2. ¿Cuál es el manejo y esquema de tratamiento de preservación de fertilidad en pacientes con HA/NIE o CEE grado 1?

- A** Las pacientes con HA/NIE o CEE grado 1 que soliciten preservación de fertilidad, deben ser remitidas a centros especializados (LoE V)
- A** En estas pacientes se debe realizar dilatación y legrado endometrial, con o sin histeroscopia (LoE IV).
- A** La HA/NIE o CEE grado 1 debe ser confirmado/diagnosticado por un ginecopatólogo especialista (LoE IV)
- B** La RMN pélvica debe realizarse para excluir invasión miometrial y afectación anexial. El estudio ecográfico realizado por un experto, puede considerarse como una alternativa válida (LoE III)
- A** Las pacientes deben ser informadas que el tratamiento de preservación de la fertilidad es un tratamiento no estándar, debiendo explicarse los pros y los contras. Las pacientes tienen que aceptar un seguimiento estrecho y deber ser informadas de la necesidad de una histerectomía futura (LoE V)
- B** Para las pacientes subsidiarias de preservación de fertilidad, el tratamiento recomendado es acetato de medroxiprogesterona (400-600 mg/día) o acetato de megestrol (160-320 mg/día). Sin embargo, el tratamiento con DIU-Levonogestrel con o sin análogos de GnRH también puede ser considerado (LoE IV)
- B** Para evaluar la respuesta, debe realizarse una histeroscopia con legrado endometrial y prueba de imagen a los 6 meses. Si no se obtiene respuesta pasados 6 meses, se debe realizar un tratamiento quirúrgico estándar (LoE IV)
- B** En caso de respuesta completa, no se debe demorar la gestación, con lo que es recomendable remitir a Unidades de Reproducción (LoE IV)
- B** Se debe considerar mantener el tratamiento de mantenimiento en aquellas respondedoras que desean retrasar la gestación (LoE IV)
- B** Las pacientes que no se han realizado la histerectomía deben ser clínicamente revaloradas cada 6 meses (LoE IV)
- B** Tras completar deseo gestacional, se recomienda la realización de histerectomía y salpingooforectomía. La preservación de ovarios puede considerarse en función de la edad y factores de riesgo genéticos (LoE IV)

3. ¿Que marcadores (moleculares) pueden ayudar a distinguir las lesiones (pre) malignas de las lesiones benignas y/o ambiguas?

- A** En caso de dudas, se recomienda valoración por ginecopatólogo especialista (LoE V)
- B** Se recomienda la realización de inmunohistoquímica (IHQ) de PTEN y PAX-2 para distinguir HA/NIE de lesiones benignas y/o ambiguas. Otros marcadores que pueden usarse en este contexto son MLH1 y ARID1a mediante IHQ (LoE IV)
- B** La IHQ no se recomienda para distinguir el adenomioma atípico polipoide (APA) de la HA/NIE (LoE V)
- B** Determinación de p53 por IHQ es recomendable para diferenciar el carcinoma seroso intraepitelial endometrial de otras lesiones (LoE IV)
- B** Se debe usar panel de marcadores en los casos en los que se sospeche carcinoma de origen endocervical. Debe incluir al menos estrógenos/progesterona, vimentina, CEA y p 16 por IMQ, valorándose siempre dentro del contexto clínico e histológico. Se puede considerar añadir determinación de HPV (LoE IV).
- A** WT-1 por IHQ es recomendable para determinar el origen de carcinoma seroso (LoE IV)
- A** La morfología (y no la IHQ) debe diferenciar HA/NIE de CEE (LoE IV)

CIRUGÍA

4. ¿Cómo influye la condición médica de la paciente en el tratamiento quirúrgico?

- A** Es obligatorio valorar la historia familiar, estado basal, comorbilidades, valoración geriátrica si precisa, exploración física añadiendo examen pélvico, ecografía transvaginal o transrectal y una completa valoración histológica (tipo histológico y grado) procedente de biopsia endometrial o tras legrado endometrial (LoE V)
- A** La extensión de la cirugía debe adaptarse a la condición médica de la paciente (LoE V)
- A** En los estadios clínicos I (grado 1 y 2) se debe usar la menos una de estas 3 herramientas para valorar la invasión miometrial si se considera la linfadenectomía: ecografía realizada por experto y/o RMN y/o valoración intraoperatoria de la pieza quirúrgica por patólogo (LoE IV)
- C** Otras pruebas de imagen (TAC tóraco-abdomino-pélvico, RMN, PET-TAC o ecografía) deben ser considerados para la valoración de enfermedad ovárica, ganglionar, peritoneal o metastásica (LoE IV)
- B** No existe nivel de evidencia para el uso clínico de marcadores tumorales en suero, incluyendo CA125 (LoE IV)
- A** La cirugía estándar es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral sin manguito vaginal (LoE IV)
- B** La preservación ovárica se puede considerar en pacientes menores de 45 años con CEE grado 1 con invasión miometrial <50% y sin afectación ovárica o enfermedad extrauterina (LoE IV)

- B** En caso de preservación ovárica, se recomienda salpingectomía bilateral (LoE IV)
- B** La preservación ovárica no se recomienda para pacientes con antecedentes familiares de cáncer que impliquen un riesgo de cáncer de ovario (por ejemplo mutación BRCA, síndrome de Lynch, etc.). Se debe ofrecer consejo genético (LoE IV)
- A** Se recomienda la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio de bajo riesgo e intermedio (LoE I)
- C** La cirugía mínimamente invasiva se puede considerar en el tratamiento del cáncer de endometrio de alto riesgo (LoE IV)
- C** La histerectomía vaginal con salpingooforectomía puede ser considerada en pacientes no aptas para la cirugía estándar y en pacientes seleccionadas con cáncer de endometrio de bajo riesgo (LoE IV)
- C** En paciente no apta para cirugía por su comorbilidad médica, debe ser considerado tratamiento con RT u hormoterapia (LoE IV)

5. ¿Cuál es la indicación y hasta qué punto está indicada la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio?

- A** La citología peritoneal ya no se considera obligatoria para la estadificación (LoE IV)
- B** Si se considera la linfadenectomía, debe incluir la exéresis sistemática de los ganglios pélvicos y paraaórticos hasta el nivel de las venas renales (LoE IV)
- D** La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), todavía es experimental, pero grandes series sugieren que es factible. La BSGC aumenta la detección de ganglios linfáticos con metástasis de pequeño tamaño y células tumorales aisladas; sin embargo, la importancia de este hallazgo es confusa (LoE IV)
- B** La linfadenectomía es un procedimiento de estadificación y permite valorar la necesidad de tratamiento adyuvante (LoE III)
- A** Los pacientes con carcinoma endometriode de bajo riesgo (grado 1 o 2 e invasión superficial del miometrio <50%) tienen un bajo riesgo de afectación ganglionar y dos ensayos clínicos aleatorizados no mostraron un beneficio de supervivencia. Por lo tanto, la linfadenectomía no se recomienda para estas pacientes (LoE II)
- C** Para las pacientes con riesgo intermedio (invasión profunda del miometrio >50% o invasión superficial del miometrio grado 3 <50%), la evidencia no han demostrado un beneficio de supervivencia. La linfadenectomía se puede considerar con fines de estadificación en estas pacientes (LoE II)
- B** Para las pacientes con alto riesgo (grado 3 con invasión profunda del miometrio >50%), se recomienda la linfadenectomía (LoE IV)
- C** La realización de linfadenectomía para completar la estadificación, puede ser considerada en pacientes de alto riesgo, con estadificación incompleta para adaptar la necesidad de tratamiento adyuvante (LoE V)

6. ¿Qué tipo de radicalidad quirúrgica debe realizarse en los diferentes estadios y subtipos histológicos de cáncer de endometrio?

- B** La histerectomía radical no está recomendada en manejo del cancer de endometrio estadio II (LoE IV)
- B** La histerectomía radical modificada (tipo B) o tipo A debe considerarse solo si es necesaria para obtener márgenes libres (LoE IV)
- B** La linfadenectomía se recomienda para estadio II clínico o intraoperatorio (LoE IV)
- A** La citorreducción macroscópica completa y la estadificación completa se recomiendan en cáncer de endometrio avanzado (LoE IV)
- B** El abordaje multidisciplinar debe ser considerado para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado, cuando la cirugía pueda afectar significativamente la función vaginal (LoE IV)
- B** En subtipos que no son CEE (aparente estadio I), la linfadenectomía está recomendada (LoE IV)
- C** La omentectomía como estadificación no es obligatoria en el carcinoma endometrial de células claras o indiferenciado y en el carcinosarcoma (LoE IV)
- C** La omentectomía como estadificación debe considerarse en el carcinoma seroso (LoE IV)

TRATAMIENTO ADYUVANTE

7. ¿Cuál es la mejor definición actual de grupos de riesgo para la terapia adyuvante?

El consenso ideó una definición de grupos de riesgo para identificar a las pacientes con riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de la terapia adyuvante (tabla 2).

Tabla 2. Nuevos grupos de riesgo para la valoración de necesidad de tratamiento adyuvante

Grupo Riesgo	Descripción	LoE
Bajo	Estadio I endometrioide, grado 1-2, invasión miometral <50%, LVSI negativa	I
Intermedio	Estadio I endometrioide, grado 1-2, invasión miometral ≥50%, LVSI negativa	I
Alto-intermedio	Estadio I endometrioide, grado 3, invasión miometral <50%, independiente del estatus LVSI	I
	Estadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequívocamente positiva, independiente de la profundidad de invasión	II
Alto	Estadio I endometrioide, grado 3, invasión miometral ≥50%, independiente del estatus LVS	I
	Estadio II	I
	Estadio III endometrioide, sin enfermedad residual	I
	No endometrioide (seroso o células claras, carcinoma indiferenciado carcinosarcoma)	I
Avanzado	Estadio III con enfermedad residual o estadio IVA	I
Metastásico	Estadio IVB	I

Ha sido usada la estadificación FIGO 2009, los factores moleculares fueron considerados pero no incluidos, el tamaño tumoral fue considerado pero no se incluyó, la valoración ganglionar puede ser considerada para recomendaciones de tratamiento.

8. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio bajo riesgo e intermedio?

- A** En pacientes de bajo riesgo (estadio I endometrioide, grado 1-2, invasión miometral <50%, LVSI negativa), no se recomienda tratamiento adyuvante (LoE I)
- B** En pacientes de riesgo intermedio (estadio I endometrioide, grado 1-2, invasión miometral ≥50%, LVSI negativa), se recomienda braquiterapia adyuvante para disminuir la recurrencia vaginal (LoE I)
- C** En pacientes de riesgo intermedio (estadio I endometrioide, grado 1-2, invasión miometral ≥50%, LVSI negativa), es una opción no administrar ningún tipo de tratamiento adyuvante, especialmente para pacientes menores de 60 años (LoE II)
- En pacientes de riesgo intermedio alto (estadio I endometrioide, grado 3, invasión miometral <50% independientemente del estado LVSI, o estadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequívocamente positiva, independientemente de la profundidad de la invasión):
 1. Estadificación ganglionar quirúrgica realizada, ganglios negativos:
 - B** a. Se recomienda la braquiterapia adyuvante para disminuir la recurrencia vaginal (LoE III)
 - C** b. Es una opción no administrar tratamiento adyuvante (LoE III)
 2. No estadificación ganglionar quirúrgica:
 - B** a. Se recomienda RT externa adyuvante en aquellos casos con LVSI inequívocamente positiva, para disminuir el riesgo de recurrencia pélvica (LoE III)
 - B** b. Se recomienda braquiterapia adyuvante exclusiva para los grado 3 y LVSI negativa para disminuir el riesgo de recurrencia vaginal (LoE III)
 - C** 3. El tratamiento sistémico presenta un beneficio dudoso, se recomienda estudios clínicos para valorar su eficacia (LoE III).

9. ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento adyuvante basadas en nivel de evidencia para pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo?

En pacientes con cancer de endometrio de alto riesgo (estadio I endometrioides, grado 3, invasión miometrial $\geq 50\%$, independiente del estatus de LVSI):

1. Estadificación ganglionar quirúrgica realizada, ganglios negativos:

- B** a. RT externa adyuvante campos limitados puede ser considerada para disminuir la recurrencia locorregional (LoE I)
- B** b. Braquiterapia adyuvante puede ser considerada como alternativa para disminuir la recurrencia vaginal (LoE III)
- C** c. Tratamiento adyuvante sistémico está en estudio (LoE II)

2. No estadificación ganglionar quirúrgica:

- B** a. RT externa adyuvante es generalmente recomendada para el control pélvico y supervivencia libre de progresión (PFS) (LoE III)
- C** b. Quimioterapia adyuvante secuencial puede ser considerada para incrementar PFS y supervivencia específica de cáncer (CSS) (LoE II)
- B** c. Existe mayor nivel de evidencia para apoyar la administración de quimioterapia y RT externa en combinación, en lugar de cualquier otra modalidad de tratamiento en exclusiva (LoE II)

En pacientes de alto riesgo, estadio II:

1. Histerectomía simple, estadificación ganglionar quirúrgica realizada, ganglios negativos:

- B** a. Grado 1–2, LVSI negativa: se recomienda braquiterapia vaginal para incrementar el control local (LoE III)
- B** b. b. Grado 3 o LVSI inequívocamente positiva:
 - C** i. Se recomienda RT externa campos limitados (LoE III)
 - C** ii. Considerar boost de braquiterapia (LoE IV)
 - C** iii. Quimioterapia está en estudio (LoE III)

2. Histerectomía simple, no estadificación ganglionar quirúrgica:

- B** a. RT externa está recomendada (LoE III)
- C** b. Considerar boost de braquiterapia (LoE IV)
- B** c. Grado 3 o LVSI inequívocamente positiva: se debe considerar quimioterapia adyuvante secuencial (LoE III)

En pacientes con alto riesgo, estadio III de cáncer de endometrio sin enfermedad residual:

1. RT externa está recomendada para:

- B** a. Disminuir la recurrencia pélvica (LoE I)
- B** b. Incrementar PFS (LoE I)
- B** c. Incrementar la supervivencia (LoE IV)

2. Quimioterapia está recomendada para incrementar PFS y CSS (LoE II)

3. Existe mayor nivel de evidencia para administrar quimioterapia y RT externa en combinación que de manera exclusiva, en la enfermedad en estadio III:

- B** a. IIIA: Quimioterapia Y RT externa debe ser considerada (LoE II)
- B** b. IIIB: Quimioterapia Y RT externa debe ser considerada (LoE II)
- B** c. IIIC1: Quimioterapia Y RT externa debe ser considerada (LoE II)
- B** d. IIIC2: Quimioterapia Y RT externa campo extendido debe ser considerada (LoE II) Nelle pazienti con tumori non endometrioidi ad alto rischio:

En pacientes de alto riesgo, de histología no endometrioides:

1. Seroso y células claras después de estadificación completa:

- B** a. Considerar quimioterapia; se recomienda inclusion en ensayos clínicos (LoE III)
- C** b. Estadio IA, LVSI negativa: Considerar braquiterapia vaginal exclusiva sin quimioterapia (LoE IV)
- C** c. Estadio \geq IB: RT externa puede ser considerada además de la quimioterapia, especialmente en aquellos casos con afectación ganglionar (LoE III)

2. Carcinosarcoma y tumores indiferenciados:

- B** a. Quimioterapia está recomendada (LoE II)
- C** b. Considerar RT externa; se recomienda inclusion en ensayos clínicos (LoE III)

CÁNCER DE ENDOMETRIO AVANZADO O RECURRENTE

10. ¿La cirugía o la radioterapia (RT) tienen un papel en el cáncer de endometrio avanzado o recurrente?

- C** Para pacientes con enfermedad avanzada o recurrente, se recomienda la cirugía solo si es posible lograr una citorreducción completa (sin enfermedad residual). Solo en casos seleccionados, se recomienda la cirugía paliativa para aliviar síntomas específicos (LoE IV)
- C** Se puede considerar la exenteración en pacientes seleccionadas con tumores localmente avanzados y para aquella recaída local central aislada después de la radiación, solo si es posible obtener márgenes quirúrgicos libres.
- C** La resección completa de oligometástasis a distancia y la recaída en los ganglios linfáticos pélvicos o retroperitoneales se pueden considerar si es técnicamente abordable según la localización de la enfermedad (LoE V)
- B** El tipo histológico no debe influir en la realización de la cirugía (LoE IV)
- A** La RT con intención curativa está indicada en pacientes con recaída vaginal aislada después de cirugía (LoE III)
- C** Para la recurrencia vaginal o ganglionar pélvica, la quimioterapia con RT podría considerarse en pacientes con alto riesgo de recaída sistémica (LoE IV)
- C** El uso de terapia sistémica o cirugía antes de la RT para la recurrencia vaginal o ganglionar podría considerarse en determinadas pacientes (LoE V)
- C** Podría considerarse la re-irradiación en pacientes cuidadosamente seleccionadas utilizando técnicas especializadas (LoE V)
- A** La RT está indicada en la paliación de síntomas relacionados con la recurrencia local o enfermedad sistémica (LoE IV)
- B** La RT puede estar indicada para tumores primarios irresecables, o donde la cirugía no es posible realizarse o está contraindicada por razones médicas (LoE IV)

11. ¿Cuáles son las terapias sistémicas óptimas para la enfermedad avanzada/ recurrente?

- C** La hormonoterapia está indicada en CEE avanzado o recurrente (LoE II)
- B** La hormonoterapia probablemente será más efectiva en tumores endometrioides de grado 1 o 2 (LoE IV)
- B** El estado del receptor hormonal debe determinarse antes de iniciar la terapia hormonal, ya que es más probable que sea efectivo en pacientes con receptores de progesterona y estrógenos positivos (LoE III)
- C** Se puede considerar la biopsia de la enfermedad recurrente ya que puede haber diferencias en el estado del receptor hormonal entre el tumor primario y el metastásico (LoE III)
- A** La hormonoterapia es la terapia sistémica de elección de primera línea para pacientes con tumores grado 1 o 2 con receptores positivos y sin una progresión de enfermedad rápida (LoE V)
- A** Los progestágenos (por ejemplo, MPA 200 mg o MA 160 mg) generalmente son los recomendados (LoE III)
- C** Otros agentes hormonales a considerar después de los progestágenos son el tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromatasa (LoE III)
- A** El esquema estándar de QT son 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas. Esto se basa en los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado que demuestra una eficacia similar y menor toxicidad en comparación con el esquema cisplatino/doxorubicina/paclitaxel (LoE I)
- C** No existe un esquema estándar de QT de segunda línea (LoE V)

12. ¿Cuáles son las terapias dirigidas más prometedoras y qué diseños de estudio deben usarse para evaluar su beneficio clínico?

B

La vía PI3K / PTEN / AKT / mTOR, PTEN, RAS-MAPK, angiogénesis (especialmente FGFR2 y VEGF / VEGFR), ER / PgR y HRD / MSI están alteradas en cáncer de endometrio y su relevancia debe estudiarse en ensayos clínicos con dianas terapéuticas específicas (LoE III)

A

Los fármacos dirigidos específicamente a la vía PI3K / mTOR y la angiogénesis han demostrado una actividad intermedia, pero ningún agente ha sido aprobado para uso clínico, por lo que obliga a más estudios clínicos dirigidos por biomarcadores (LoE III)

A

Nuevos diseños de ensayos clínicos para nuevas terapias y terapias dirigidas:

1. Son una prioridad los estudios de cohortes múltiples relacionándose con subtipos histológicos y / o alteraciones moleculares
2. Se recomiendan ensayos clínicos impulsados por biomarcadores con biopsia en inicio y de manera secuencial durante el desarrollo del estudio, centrándose en líneas moleculares.
3. Se recomienda para fases iniciales usar PFS como variable final de estudio
4. Se aconseja usar OS como variable de estudio en los ensayos fase III, al menos que se plantee o se realice grupos cruzados (LoE V)

Abreviaturas

APA: adenomioma atípico polipoide
BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela
CEE: carcinoma endometrial de tipo endometriode
CSS: supervivencia específica de cáncer
HA: hiperplasia atípica
HPV: virus papiloma humano
IHQ: inmunohistoquímica
LVSÍ: invasión espacio linfovascular
MA: acetato de megestrol
MPA: medroxiprogesterona
NIE: neoplasia intraepitelial endometrial
PFS: supervivencia libre de progresión



Estas Guías Clínicas fueron desarrolladas por ESMO, ESGO y ESTRO, y han sido publicadas conjuntamente en *Annals of Oncology*, *International Journal of Gynecological Cancer* y *Radiotherapy & Oncology*. Las tres sociedades que participaron en la conferencia de consenso.

Miembros de ESMO-ESGO-ESTRO participante en el Grupo de Trabajo en Consenso de Cáncer de Endometrio:

M. Abal, Translational Medical Oncology (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain; O. Altundag, Department of Medical Oncology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey; F. Amant, Department of Gynecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium and Center for Gynecological Oncology Amsterdam (CGOA), Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; S. Banerjee, Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; T. Bosse, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; A. Casado, EORTC Gynecological tumor group, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; L. C. de Agustín, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain and University of Texas, USA; D. Cibula, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, Prague, Czech Republic; N. Colombo, Division of Medical Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology and University of Milan-Bicocca, Milan, Italy; C. Creutzberg, Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; J.-M. del Campo, Division of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; G. Emons, Department of Obstetrics & Gynecology, Georg-August-Universität Göttingen, Frauenklinik, Göttingen, Germany; F. Goffin, Department of Gynecologic Oncology, CHU Liège, Site Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgium; A. González-Martín, Department of Medical Oncology, GEICO and MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; S. Greggi, Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Institute of Naples, Naples, Italy; C. Haie-Meder, Department of Radiation Oncology, Brachytherapy Service, Gustave Roussy Hospital, Villejuif, France; D. Katsaros, Department of Gynecologic Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute, Sant'Anna Hospital and University of Turin, Turin, Italy; V. Kesic, Medical Faculty, University of Belgrade and Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; C. Kurzeder, Department of Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; S. Lax, Department of Pathology, Hospital Graz West, Graz, Austria; F. Lécuru, Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; J. Ledermann, Department of Oncology and Cancer Trials, UCL Cancer Institute, London, UK; T. Levy, Division of Gynecologic Oncology, Wolfson Medical Center, Tel-Aviv University, Holon, Israel; D. Lorusso, Department of Gynecologic Oncology, Fondazione 'IRCCS' National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; J. Mäenpää, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; C. Marth, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; X. Matias-Guiu, Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Spain; P. Morice, Department of Gynaecological Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; H. W. Nijman, Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; R. Nout, Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; M. Powell, Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK; D. Querleu, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France and Department of Gynecology and Obstetrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; M. R. Mirza, Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; N. Reed, Department

of Clinical Oncology, Beatson Oncology Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; A. Rodolakis, First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Alexandra Hospital, Athens, Greece; H. Salvesen, Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; J. Sehouli, Department of Gynecology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; C. Sessa, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; A. Taylor, Gynaecology Unit and Department of Radiotherapy, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; A. Westermann, Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; A. G. Zeimet, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

This guideline was translated into Spanish by Jordi Ponce (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona), Rosa M. Alvarez López (Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid), Maite Climent Martí (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona), Pablo Padilla Iserte (Hospital Universitario La Fe, Valencia) and Marc Barahona (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona) in partnership with The Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO).

Access the full ESGO Guidelines



© 2018 European Society of Gynaecological Oncology

All rights reserved. No part of this book can be reprinted, reproduced, transmitted or utilised in any form by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying, microfilming, and recording, or any information storage or retrieval system, without written permissions of ESGO.

Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the authors and publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use, and the ultimate responsibility rests with the prescribing physician.



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org