

GUÍA CLÍNICA DEL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

**Fundación
Instituto Valenciano de Oncología**

Enero, 2007

EQUIPO DE TRABAJO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA	PEDRO MARTÍNEZ
SERVICIO DE RADIOTERAPIA	JOSE LUIS GUINOT
SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA	ANDRÉS POVEDA
SERVICIO DE LABORATORIO	BLANCA
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	SERGIO ALMENAR
SERVICIO DE RADIOLOGÍA	TERESA LABRADOR JAVIER MORALES

COORDINACIÓN: ENRIQUE GARCÍA

FECHA DE INICIO: MARZO 2006

FECHA FINALIZACIÓN: ENERO 2007

INDICE

I.- INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGÍA

Pág. 6 - 10

- Introducción
- Epidemiología
- Incidencia
- Mortalidad
- Factores de riesgo

II.- CONDUCTA ANTE LA SOSPECHA DE CANCER: VALORACION CLINICA

Pág. 10 - 12

- Sintomatología
- Diagnóstico ecográfico
- Diagnóstico histológico
 - Legrado uterino fraccionado
 - Biopsia endometrial ambulatoria
 - Histeroscopia

III.- VALORACIÓN PRE TERAPÈUTICA

Pág. 13 - 16

- Valoración clínica
- Estudio de extensión por imagen
 - Preoperatorio
 - Postoperatorio
 - Laboratorio: marcadores tumorales

IV.- ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Pág. 17 - 21

- IV 1.- Clasificación de la neoplasia epitelial endometrial
- IV 2.- Grado
- IV 3.- Estudio intraoperatorio
- IV 4.- Coexistencia de carcinoma uterino y ovárico
- IV 5.- Factores pronósticos

V.- CLASIFICACIÓN: ESTADIFICACIÓN

Pág. 22 - 29

- V a.- Clasificación quirúrgica
 - FIGO
 - TNM
 - Papel de la linfadenectomía en la estadificación quirúrgica
- V b.- Clasificación clínica (inoperables)
- V c.- Clasificación de los grupos tumorales de riesgo
 - Grupos de riesgo clínico
 - Bajo
 - Alto
 - Enfermedad extensa
 - Grupos de riesgo patológico. (Criterios GOG)
 - Bajo riesgo
 - Riesgo intermedio
 - Alto riesgo
 - La edad como factor pronóstico

<u>VI.- TRATAMIENTO</u>	<u>Pág. 30 - 51</u>
➤ VI a.- Hiperplasia endometrial	
• En pacientes jóvenes	
➤ VI b.- Tratamiento hormonal en el CE inicial y preservación de fertilidad en la paciente joven	Pág. 32 - 35
➤ VI c.- Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio	Pág. 35 - 38
➤ VI d.- Tratamiento radioterápico	Pág. 38
• Esquemas de radioterapia en el carcinoma de endometrio	Pág. 38 - 40
o Radioterapia externa	
o Braquiterapia	
• Indicaciones de radioterapia postoperatoria en estadios iniciales	Pág. 41 - 44
o En estadios iniciales:	
❖ Carcinoma de endometrio operable	
❖ Carcinoma de endometrio no operable	
• Radioterapia en estadios avanzados:	Pág. 44 - 47
❖ Carcinoma de endometrio operable	
❖ Carcinoma de endometrio no operable	
❖	
<u>VII.- CÁNCER DE ENDOMETRIO RECURRENTE</u>	<u>Pág. 47 - 48</u>
➤ VII a.- Tratamiento quirúrgico	
➤ VII b.- Tratamiento radioterápico	
➤ VIII c.- Hormonoterapia	
<u>VIII.- QUIMIOTERAPIA PARA EL CÁNCER ENDOMETRIAL AVANZADO O RECURRENTE</u>	<u>Pág. 49 - 51</u>
<u>IX.- SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRATADAS POR CA. DE ENDOMETRIO</u>	<u>Pág. 52 - 55</u>
➤ Bajo riesgo	
➤ Alto riesgo	
<u>X.- ANEXOS</u>	<u>Pág. 56 - 79</u>
➤ Generalidades:	Pág. 57 - 60
■ Factores asociados a cáncer endometrial	
■ algoritmo diagnóstico de la HUA	
■ algoritmo de la mpm	
■ manejo de la hiperplasia atípica	
➤ protocolo de laboratorio	Pág. 61 - 62
■ Ca125	
➤ Estudio radiológico:	Pág. 63 - 68
■ Diagnóstico diferencial ecográfico el engrosamiento de la línea endometrial	
■ Criterios de malignidad ecográficos	
■ Criterios de malignidad en la RM	
■ Valoración de la profundidad de invasión miometrial por ecografía	
■ Valoración de la profundidad de invasión miometrial por RM	
■ Tests radiográficos en estudio de extensión preoperatorio	
➤ Anatomía Patológica:	Pág. 69 - 78
■ Clasificación histológica de la OMS de los tumores del cuerpo uterino	
■ Criterios diagnósticos anatomopatológicos	

- Variedades anatomopatológicas del carcinoma endometrial
- Hoja de recogida de datos AP

XI.- ESQUEMAS DE ACTUACIÓN. FUNDACIÓN IVO. 2007

Pág. 80 - 93

- Evaluación inicial
- Enfermedad limitada a útero:
 - Tratamiento primario
- Sospecha o afectación grosera cervic al:
 - Tratamiento primario
- Sospecha de enfermedad extrauterina
 - Tratamiento primario
- Estadio I con estadiaje quirúrgico completo:
 - Tratamiento adyuvante
- Estadios II y IIIA con estadiaje quirúrgico completo:
 - Tratamiento adyuvante
- Estadios IIIB, IIIC, IV con estadiaje quirúrgico completo:
 - Tratamiento adyuvante
- Estadiaje quirúrgico incompleto:
 - Tratamiento adyuvante
- Enfermedad más allá del útero, enferma inoperable
 - Tratamiento primario
- Seguimiento
- Tratamiento de rescate:
 - Recurrencia local
 - Metástasis aislada
 - Metástasis diseminada
 - Recurrencia local en vagina:
 - Tratamiento de rescate
 - Tratamiento adicional
- Carcinoma seroso papilar o carcinoma de células claras
 - Tratamiento primario
 - Tratamiento de rescate

XII.- BIBLIOGRAFÍA

Pág. 95 - 100

I.- INTRODUCCIÓN y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio (CE) es, desde hace más de 25 años, el más frecuente entre los tumores genitales femeninos (**1**). Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, entre 55-65 años; sólo el 25% de los mismos se presentan en mujeres premenopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años.

El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma Endometriode, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales. Otros tipos histológicos son: mucinoso, células claras, seroso, microcítico e indiferenciado.

Las pacientes con CE tienen un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica cáncer de mama, ovario y colon (**2**).

Dado que a menudo (80 - 90% de los casos) presenta un síntoma inicial de sangrado irregular postmenopáusico, que la enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico (75%), y que generalmente estos estadios iniciales tienen una tasa de supervivencia alta, muchos médicos tienen la creencia de que el CE es una enfermedad relativamente benigna. Sin embargo, el número estimado de muertes debido a esta enfermedad ha pasado de 2.900 en 1987 a 6.300 en 1998 (**3**).

Epidemiología

El CE es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, si bien hay grandes diferencias geográficas y raciales, dándose las más altas incidencias en Estados Unidos y Canadá y las más bajas en China e India. Concretamente en USA es la neoplasia más común del tracto genital inferior, estimándose unos 40.000 casos nuevos diagnosticados en 2003.

Se produce un aumento constante de su incidencia entre los países de medio y bajo desarrollo, hasta el punto que algunos autores lo consideran la octava neoplasia maligna en el mundo por su frecuencia **(4)**, la cual es mayor en edades por encima de los 50 años, mostrando un pico alrededor de los 65 años.

Representa aproximadamente el 97% de los tumores malignos del cuerpo uterino **(5)**. Los datos de mortalidad por CE son menos precisos de lo debido, dado que a veces no se diferencian bien las muertes debidas a cáncer de cérvix, de endometrio y a sarcoma uterino; pero en cualquier caso también muestra gran variabilidad de un país a otro, considerándose que representa el 3 % de todas las muertes por cáncer **(6)**.

Incidencia

Las tasas de incidencia más altas se dan en países muy desarrollados y las más bajas en países poco avanzados. España ocupa un lugar intermedio con 9.6/100000 mujeres / año. Los datos publicados por Parkin et al. **(4)** referentes al CE en España correspondientes al periodo 1986-1992, denotan una incidencia que oscila entre 5.8/100000 en Albacete y 12.1/100000 en Mallorca, observándose que entre el 0.80 y el 1.52 % de todas las mujeres desarrollarán un CE hasta los 74 años (tasa acumulativa).

Mortalidad

En EE.UU. la tasa de mortalidad ajustada por edad a la población mundial para el periodo 1986 a 1990 era de 3.5/100000, siendo menor para las menores de 50 años, e incrementándose con la edad. En España, en el periodo 1988 a 1990, la mortalidad ajustada era de 3.8/100000 y en el periodo de 1992 a 2001, la tasa de mortalidad era de 4,1/100.000. **(7)**.

Factores de riesgo

Desde los estudios de Bokhman en 1983, **(8)** podemos distinguir dos tipos etiopatogénicos muy diferentes de adenocarcinoma de endometrio:

- El tipo I es estrógeno dependiente (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos) y se desarrolla a través de una secuencia hiperplasia-carcinoma. Desde el punto de vista histológico, merece destacar la hiperplasia endometrial, precursor incuestionable de CE; la tasa de progresión comunicada por la American Cancer Society (ACS) es de 8% para la Hiperplasia sin atipias y del 29% para la Hiperplasia atípica. Las neoplasias endometriales estrógeno-dependientes suponen el 80-85% de los casos, suelen ser de bajo grado (bien o moderadamente diferenciadas) y, preponderantemente de tipo endometriode. Las mujeres con este tipo de cáncer frecuentemente son obesas, diabéticas, nulíparas, hipertensas o tienen una menopausia tardía. La obesidad es un factor independiente de riesgo y en Europa Occidental, está asociada aproximadamente con el 40% de los cánceres endometriales.
- El tipo II no es estrógeno dependiente y se desarrolla sin relación con la hiperplasia de endometrio, se presenta en mujeres postmenopáusicas más mayores y es más agresivo. Suelen ser tumores de alto grado y pertenecen predominantemente a subtipos histológicos tales, como el adenocarcinoma seroso y el carcinoma de células claras así como otros carcinomas que tienen alto grado nuclear. No están relacionados con hiperestrogenismo exógeno o endógeno ni con la hiperplasia endometrial.

Existen pues, una serie de factores (Tabla 1) que se consideran de riesgo para padecer el primer tipo de CE, pero por lo que se refiere al segundo no podemos decir lo mismo, por lo que los factores de riesgo que expondremos se refieren, fundamentalmente, a la primera entidad.

La nuliparidad, edad de menarquia temprana y menopausia tardía (> 55 a.), antecedentes de menorragias, obesidad, trastornos metabólicos que asocian obesidad, diabetes e hipertensión, dietas excesivas en calorías, excesivamente ricas en grasas, son factores que aumentan riesgo de padecer CE, así como tratamiento estrogénico sustitutivo. Por contra, disminuye el riesgo en tratamiento hormonal sustitutivo combinado y anticoncepción hormonal oral.

Sin embargo, hay que dejar bien claro que no existe un medio de chequeo apropiado en población sana y asintomática; y que los medios de diagnóstico precoz se deben aplicar en población con síntomas: metropatía postmenopáusica, y metrorragias en población de riesgo.

Recientemente se ha sugerido el papel de las drogas antipsicóticas y su relación con el CE **(9)**

Hacemos mención aparte de la relación entre TAMOXIFENO, y el aumento de la incidencia de cáncer de endometrio. ¿Es cierta? Y si lo es, ¿cómo se explica?. TAM, aún siendo un antiestrógeno, tiene una cierta acción agonista a nivel de endometrio, produciendo una clara proliferación endometrial, hiperplasia e incluso CE, efecto que parece ser dosis y duración dependiente. **(10)** En cuanto a si es cierto, es difícil de demostrar, aunque el análisis de estudios con casuística elevada (NSABP) sugieren un aumento de la incidencia respecto a la población que no lo recibe. En cualquier caso, el riesgo es inferior al beneficio que su ingesta produce como adyuvante en pacientes con cáncer de mama **(11)**

Hay pocos trabajos que hablen del factor hereditario de CE, pero sí sabemos que, el hecho de haber padecido cáncer colorectal hereditario no polipoideo, es un factor de riesgo para padecer CE **(12) (13)**

Alteraciones moleculares como la sobre expresión del p53 o del herb - neu2 están asociadas con tumores de peor pronóstico.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER ENDOMETRIAL.

- Menarquia precoz
- Menopausia tardía (2.4 fold)
- Longitud "vida menstrual"
- Infertilidad o Nuliparidad (2 fold)
- Obesidad (10 fold)
- Tamoxifeno (6.4 fold)
- Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado (15 fold)
- Enfermedades ováricas (Tumores de las células de la granulosa-teca; SOP)
- Dieta rica en grasa animal
- Diabetes (2.8 fold)
- Hipertensión arterial (1.5 fold)
- Cáncer de mama y ovario
- Cáncer de colon hereditario (10 fold)
- Drogas antipsicóticas
- Radioterapia pélvica

II.- CONDUCTA ANTE LA SOSPECHA DE CÁNCER: VALORACIÓN CLÍNICA

Sintomatología

Básicamente el CE se trata de una neoplasia que produce síntomas aún en sus estadios más precoces; el 1-5% de las pacientes pueden ser asintomáticas en el momento del diagnóstico, lográndose éste al estudiar a la paciente por un informe citológico de AGUS, y ocasionalmente, incluso tras realizar una histerectomía por un motivo benigno. Sin embargo la mayor parte de las mujeres que padecen un CE, presentan alteraciones menstruales en la etapa premenopáusica, y fundamentalmente metrorragia postmenopáusica. Se ha estimado que un 20% de casos de metrorragia postmenopáusica obedecen a causa tumoral, y que más de la mitad de ellos corresponden al CE. Creasman encuentra cáncer endometrial en el 10% de los casos de sangrado postmenopáusico. **(14)**

De los datos referidos anteriormente, hay que concluir que es necesario descartar el CE en toda mujer premenopáusica que presente alteraciones menstruales, sobretodo si se acompañan factores de riesgo y en toda mujer postmenopáusica que refiera metrorragia, leucorrea o dolor pélvico, siendo éste una manifestación de estadios avanzados, en cuyo caso la exploración física ginecológica será más rica que en estadios iniciales, que en general es bastante anodina.

Diagnóstico ecográfico

La ecografía endovaginal (ETV) es la primera exploración complementaria a realizar en el estudio de una hemorragia uterina anormal (pre o postmenopáusica), debido a su alta fiabilidad para detectar engrosamientos significativos del endometrio, así como a su capacidad para analizar las características del contenido de la cavidad endometrial.

La ETV realiza una labor de cribado en pacientes afectas de hemorragia uterina postmenopáusica, seleccionando a las que deben ser estudiadas con histeroscopia para conseguir una confirmación histológica de la causa de un engrosamiento del endometrio (**15**). El dato a valorar es el espesor endometrial y el punto de corte se sitúa en 5 mm según autores, y entre 4 y 6 mm (**16**) (**17**), según otros.

En casos seleccionados (virginidad, estenosis vaginal) o cuando la ETV no es concluyente se puede recurrir a la resonancia magnética (RM).

Si durante la exploración ecográfica la sospecha de neoplasia es evidente, el ecografista debe informar en la medida de lo posible, de aspectos relacionados con:

- invasión miometrial
- afectación cervical
- afectación anexial
- presencia de ascitis, etc.

Diagnóstico histológico

Obviamente el diagnóstico de CE resulta del estudio histológico de un fragmento de tejido endometrial, obtenido mediante uno de los siguientes procedimientos:

1. Legrado uterino fraccionado.

Tradicionalmente y durante muchos años, el legrado uterino endometrial y endocervical con hospitalización y bajo anestesia general, representó el estándar para el diagnóstico del CE, gozando además de cierto protagonismo, ya que en la antigua clasificación de la FIGO de 1971, se contemplaba la histerometría > 8 cm para clasificar un caso como estadio IB. Algunos estudios demostraron que se trataba de un procedimiento poco preciso, ya que hasta en un 60% de casos, quedaba sin legrar más de la mitad de la superficie endometrial y en el 16% de casos, incluso las $\frac{3}{4}$ partes.

2. Biopsia endometrial ambulatoria

Actualmente disponemos de dispositivos para biopsia endometrial ambulatoria (Pipelle, Pipette etc.) que gozan de la confianza de muchos ginecólogos en su práctica diaria. Según la ACS, la biopsia endometrial ambulatoria representa el primer procedimiento en el estudio de la metrorragia. Para mejorar el rendimiento diagnóstico es aconsejable disponer de una ecografía endovaginal, ya que orientaría la zona a biopsiar. La sensibilidad para detectar CE varía entre el 67-96%; la tasa de muestras de tejido inadecuadas para diagnóstico en menopáusicas, es del 22% (35% en el estudio ATAC) y la imposibilidad de realizar la biopsia por estenosis del OCE del 1-5%. Ante una biopsia endometrial negativa obtenida con alguno de estos métodos, es obligatorio realizar histeroscopia y nueva biopsia dirigida.

3. Histeroscopia

Sin duda alguna, es el procedimiento que más ha contribuido al abandono del legrado uterino en el estudio de la patología endometrial.

Su uso se ha generalizado en los últimos años gracias a sus ventajas:

- procedimiento ambulatorio
- ejecución relativamente sencilla
- excelente visualización de la cavidad uterina con magnificación de la imagen al incorporar una videocámara
- buena tolerancia

III.- VALORACIÓN PRETERAPÉUTICA

La valoración clínica de la paciente diagnosticada de CE incluye:

1. Anamnesis familiar (casos de cáncer de mama/ovario/colon/endometrio)
2. Anamnesis personal, dirigida a valorar factores de riesgo y co - morbilidades (hipertensión arterial, obesidad, diabetes, angor, etc.) que pudieran aumentar el riesgo quirúrgico.
3. Exploración general, incluyendo peso, talla, índice de masa corporal (IMC), distribución de la grasa abdominal, existencia de cicatrices previas en abdomen.
4. Exploración ginecológica exhaustiva:
 - a) vulvar
 - b) vaginal y fondos de saco (para descartar metástasis de tercio externo)
 - c) cervix (consistencia, tamaño), a veces, macroscópicamente infiltrado
 - d) cuerpo uterino (tamaño, movilidad, histerometría)
 - e) anejos (tamaño, consistencia)
 - f) parametrios y Douglas (tacto rectal)
 - g) grado de prolapso si lo hubiere (eventual cirugía vía vaginal)
 - h) exploración inguinal (eventual estadio IVB)

ESTUDIO DE EXTENSIÓN:

1. **Valoración radiológica prequirúrgica:** la valoración de las pacientes de alto riesgo (histología desfavorable, G3, ó sospecha de extensión extrauterina) incluye:
 - a. estudio local mediante Resonancia magnética (RM)
 - b. estudio de extensión a distancia en busca de adenopatías retroperitoneales y metástasis hepáticas con TAC.
 - c. Radiografía simple de tórax

La RM con contraste es actualmente la técnica de elección en la valoración local preoperatoria mostrándose superior a la ETV, la TAC y la propia RM sin contraste **(18)**.

La RM de pelvis está indicada en la sospecha de enfermedad local o regional

avanzada, en determinados subtipos histológicos (tumor seroso papilar o de células claras) y ante una ETV indeterminada o no concluyente.

El diagnóstico de extensión a distancia, para descartar adenopatías regionales o retroperitoneales y metástasis hepáticas, se realiza habitualmente mediante TC abdominal y pélvica.

Las pacientes de bajo riesgo no requieren estudio de extensión a distancia.

En ambos grupos se realizará una radiografía de tórax previa a la cirugía.

2. **Valoración radiológica postquirúrgica:** las pacientes diagnosticadas y ya tratadas mediante histerectomía, seguirán el mismo criterio en cuanto al estudio de extensión, dependiendo del grado de riesgo.

VALORACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE INVASIÓN:

En la valoración local, el factor que condiciona el pronóstico y la terapéutica a seguir es la profundidad de la invasión miometrial y determinar si sobrepasa la mitad de su espesor; es decir, se trata de poder diferenciar entre los estadios FIGO IB y IC. Tanto la ETV como la RM son válidas para este diagnóstico, con capacidades diagnósticas similares según publicaciones, en la determinación de la invasión del miometrio superior al 50%. Sin embargo, en el estudio de extensión local, la RM presenta la ventaja de ser muy superior en determinar la extensión al cuello y a los órganos vecinos.

3. **Laboratorio en cáncer de endometrio: Marcadores tumorales (MT):** Diversas sociedades científicas, europeas y americanas, basándose en revisiones de la literatura, y con la evaluación por grupos multidisciplinarios de expertos, han emitido Guías de Uso Clínico de los Marcadores Tumorales (MT) (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

En todas estas guías no recomiendan ningún MT para el adenocarcinoma de endometrio. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO, 2001) considera que para el cáncer de endometrio el valor práctico de los MT es reducido. No obstante, en la literatura, se encuentran publicaciones con el uso de CA125, Ca199 y CEA como MT en el cáncer de endometrio. El Ca125 parece tener utilidad en los estadios avanzados y tumores recurrentes, pero no es útil para el screening.

El antígeno carbohidratado Ca125 (27), de segunda generación (Ca125 II), incorpora los anticuerpos M11 y OC125 que detectan diferentes epítomos del antígeno, aumentando su sensibilidad. Su valor de corte es 35 U/ml.

La utilidad clínica del Ca125 como marcador tumoral en el cáncer de endometrio sería:

1) Ca125 no es adecuado para el screening por ser poco específico. Además

de utilizarse como marcador tumoral en el cáncer de ovario, se pueden encontrar valores elevados en:

1,1) situaciones fisiológicas como menstruación (valores x2) (28), fase folicular del ciclo, embarazo (primer trimestre, Líquido amniótico) (23),

1,2) patología benigna ginecológica: endometriosis, miomas uterinos, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica (29),

1,3) procesos benignos: diverticulitis, peritonitis, derrames pleurales, derrames ascíticos y pericárdicos, pancreatitis, hepatopatía (cirrosis) e insuficiencia renal (cuando se alteran las funciones de catabolismo y excreción).

1,4) cánceres no ginecológicos: mama, pulmón, páncreas, mesotelioma, linfoma (23).

1,5) Ca125 no se altera con el examen físico pélvico (30),

1,6) Los valores medios de Ca125 son mayores en las mujeres premenopáusicas, estos a su vez, mayores que en las mujeres postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva y estos asimismo, mayores que en las mujeres postmenopáusicas sin THS (31).

2) Ca125 no es adecuado para el diagnóstico.

Porque las sensibilidades de MT en estadios I y II son bajas (15-22%). No obstante, la concentración sérica de Ca125, así como la sensibilidad aumenta en los estadios III y IV (60-80%).

No es adecuado para el estadificación ya que valores bajos no excluye la presencia de metástasis.

3) Es interesante determinar Ca125 preoperatorio porque:

3,1) permite disponer de niveles basales para la interpretación de valores postoperatorios y valorar el éxito de la cirugía, teniendo en cuenta la t½ que es de 4 a 7 días.

3,2) los valores séricos iniciales reflejan la agresividad del tumor, estando relacionados con invasión vascular, existencia de tumor extrauterino, afectación ganglionar, o reflejando infiltración miometrial profunda. Los valores séricos preoperatorios elevados de Ca125 se correlacionan con estadios más avanzados, alto grado, mayor invasión miometrial, así como, con la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos (32, 33, 34, 35, 36, 37). Algunos autores consideran que el valor preoperatorio de Ca125 > 65 U/ml es el parámetro indicador más fiable de enfermedad extrauterina con una sensibilidad = 62%, especificidad = 91%, VPP = 69% y VPN = 88% (15). Otros, con un cut-off = 35, obtienen sensibilidad = 63%, especificidad = 88%, VPP = 61% y VPN = 89% (38). Kurihara (1998), con un cut-off = 20 U/ml, informa de sensibilidad de 69% y especificidad de 74% en pacientes que tuvieron, tras la intervención quirúrgica una confirmación histológica de infiltración miometrial mayor del 50% (34). Asimismo, los valores medios de Ca125 en las pacientes con infiltración mayor del 50%, son mayores de las pacientes con infiltración de miometrio menor del 50% (30 U/ml vs. 13.9 U/ml) (39).

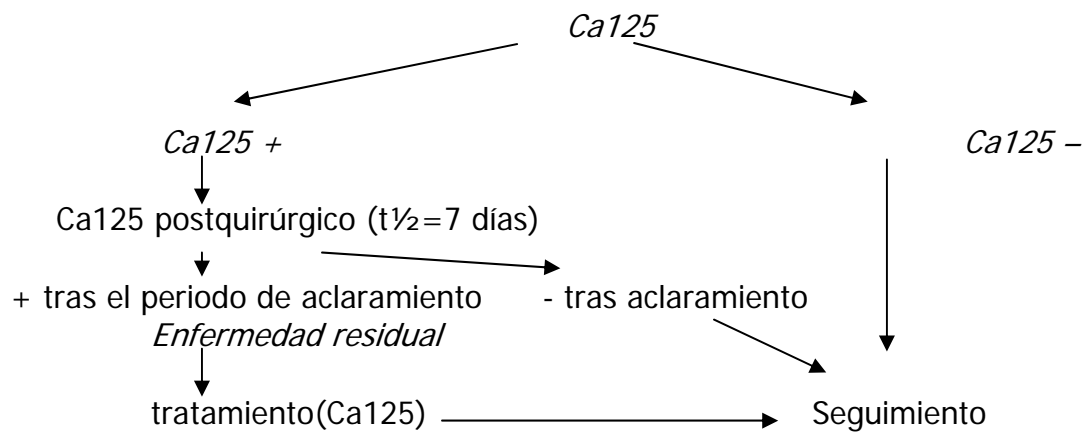
3,3) valores séricos preoperatorios pueden ayudar al pronóstico. Se observan mayores porcentajes de pacientes con intervalo libre de enfermedad a los 5 años en las pacientes cuyos niveles preoperatorios de Ca125 son < 35U/ml (p<0.05), considerando el Ca125 junto con los ganglios pélvicos factores de riesgo de recurrencia. (38, 37, 39, 40, 41)

PROTOCOLO DE LABORATORIO

Preoperatorio:

Orina: anormales y sedimento

Sangre: Hemograma, perfil hepático, perfil renal, estudio de coagulación



IV. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

IV 1.- CLASIFICACIÓN DE LA NEOPLASIA EPITELIAL ENDOMETRIAL (42)

❖ PRECURSORES

- VIA 1: Neoplasia Endometrial Intraepitelial (EIN).
- VÍA II: Carcinoma Intraepitelial seroso de Endometrio ("serous EIC)/ displasia glandular endometrial.

❖ TIPOS COMUNES

- Adenocarcinoma endometriode
 - Carcinoma endometriode puro
 - Con diferenciación escamosa
 - Con diferenciación mucinosa
 - Con diferenciación ciliada (tubárica)
 - Con diferenciación secretora
 - Con diferenciación escamo - transicional
 - Carcinoma vellosoglandular.
- Carcinoma seroso papilar uterino
 - Confinado a la superficie mucosa (carcinoma intraepitelial seroso de endometrio)
 - Invasor
 - Carcinoma mixto seroso y endometriode
- Carcinoma de células claras
- Carcinosarcoma

❖ VARIEDADES RARAS

- Condiloma
- Carcinoma epidermoide (incluyendo el carcinoma verrucoso)
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma de células gigantes
- Coriocarcinoma no gestacional

❖ TUMORES METASTÁTICOS

- Carcinoma de cervix

- Carcinoma de mama
- Carcinoma gastrointestinal
- ❖ NOTA.- Compárese este esquema clasificatorio con el de la OMS que figura en el APÉNDICE, pág. 13 y 14.
- ❖ Por su parte, los criterios diagnósticos para las lesiones más importantes figuran en el APÉNDICE, pág. 15 - 21.

IV 2.- GRADO

El adenocarcinoma endometriode de endometrio (incluyendo todas sus variedades) se subdivide en los siguientes grados de acuerdo con la FIGO (**43, 44, 45**):

- GRADO 1. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es inferior al 5%.
- GRADO 2. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) está comprendido entre el 6% y el 50%.
- GRADO 3. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es superior al 50%.

Debe tenerse presente que, en el caso de los carcinomas de grado 2 o 3 (según el anterior esquema), el grado puede aumentar en una unidad si se observan núcleos notablemente agrandados con prominentes nucleolos (grado nuclear 3; véase más adelante). Por otra parte, las atipias de rango menor no justifican el incremento del grado.

Por consiguiente, el conocimiento de los grados nucleares (KURMAN, et al. 1994) tiene sentido para cambiar o mantener el grado tal y como se ha definido anteriormente.

- GRADO NUCLEAR 1. Carcinomas cuyas células presentan núcleos ovalados y de cromatina regularmente distribuida.
- GRADO NUCLEAR 2. Carcinomas cuyas células presentan núcleos que no corresponden ni al grado 1 ni al grado 3.

- GRADO NUCLEAR 3. Carcinomas cuyas células presentan núcleos pleomórficos marcadamente agrandados con una cromatina irregular-mente distribuida de gránulos toscos y macro-nucleolos eosinofílicos.

TAYLOR et al. (1999) (46) proponen un esquema de 3 grados en el que el corte entre el grado 1 y el 2 se sitúa en el 20% de crecimiento sólido, con lo cual se obtiene mejor reproducibilidad ínter observador.

LAX et al. (2000) proponen un sistema binario en el cual se consideran de alto grado aquellos tumores que presentan dos o más de las siguientes características:

1. Más del 50% del crecimiento sólido (sea o no de tipo escamoso o modular).
2. Invasión miometrial difusamente infiltrativa en lugar de expansiva.
3. Necrosis tumoral.

Con este método, la concordancia ínter observador es más alta que con el sistema tradicional.

En el caso de aquellos tumores que están confinados al endometrio, sólo debe evaluarse el porcentaje de crecimiento sólido y la necrosis tumoral, de tal manera que aquellos tumores que presenten un crecimiento sólido superior al 50% y necrosis tumoral, son calificados de tumores de alto grado.

El sistema de gradación binario estratifica a las pacientes en tres grupos pronósticos:

- 1) Las pacientes con tumores de bajo grado e invasión confinada a la mitad interna del miometrio (estadios IA y IB) tienen una supervivencia a los cinco años del 100%.
- 2) Las pacientes con tumores de bajo grado que invaden más allá de la mitad externa del miometrio (estadio IC y estadios II-IV) y aquellas con tumores de alto grado con invasión confinada al miometrio (estadios IB y IC) tienen una supervivencia a los cinco años del 67% al 76%.
- 3) Las pacientes con tumores de alto grado y estadio avanzado tienen una supervivencia a los cinco años del 26%.

Según CRUM et al. (2006) **(45)** cuando la inmunotinción con p53 se presenta difusamente en más del 70% de los núcleos, el tumor debe ser considerado como de alto grado.

IV 3.- ESTUDIO INTRAOPERATORIO

El propósito del estudio intraoperatorio del útero es confirmar el grado asignado en la biopsia o legrado previos y establecer la profundidad de la invasión (CRUM et al. 2006) **(45)**, ya que de estos datos puede depender la realización de una linfadenectomía. Sin embargo, el margen de utilidad del estudio intraoperatorio depende de dos factores:

- la exactitud con que puede obtenerse la información
- la interpretación que el ginecólogo hace de los resultados patológicos.

Tradicionalmente, son candidatos a linfadenectomía todos los tumores en los que la profundidad de invasión supera el 50% del espesor miometrial y el grado es 2 o 3.

Los errores más frecuentes son la infraestimación del grado y de la profundidad debido a un error de muestreo o falta de habilidad para apreciar la invasión. Este último error, se produce frecuentemente en los carcinomas que infiltran difusamente o cuando se trata de un tumor pobremente diferenciado dentro de los linfáticos.

Por el contrario, la endometriosis puede provocar un error con sobre - estimación del nivel de infiltración miometrial.

La detección de un carcinoma seroso papilar o de un carcinoma de células claras implican la consideración de un carcinoma de alto grado.

IV 4.- COEXISTENCIA DE CARCINOMA UTERINO Y OVÁRICO

Aproximadamente el 8% de los adenocarcinomas de endometrio están acompañados por carcinoma ovárico simultáneo. Cuando ambos presentan una estructura histológica similar, resulta difícil decidir si son tumores independientes o metastáticos. A favor de la idea de metástasis ovárica de un carcinoma endometrial

están el pequeño tamaño de la lesión ovárica, la afectación bilateral, el patrón de crecimiento multinodular, la presencia de implantes superficiales asociados y la prominente embolización vasculo - linfática del estroma ovárico. Los estudios inmunohistoquímicos han sido de escaso valor. Solo los estudio moleculares (RICCI et al. 2003) (47) del proto - oncogén PTEN permiten aclarar parcialmente la situación. No obstante, los estudios moleculares indican que ambas situaciones de diseminación metastática se producen. Ahora bien, al menos en el caso de los tumores endometrioides, existe un número mayor de neoplasias uterinas y ováricas independientes que el de tumores endometriales metastáticos en el ovario.

IV 5.- FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

1. Tipo histológico.
2. Grado.
3. Nivel de infiltración miometrial.
4. Extensión cervical.
5. Receptores estrogénicos y de progesterona.
6. Invasión vasculo-linfática.
7. Invasión vascular sanguínea.
8. Expresión de p53.
9. Expresión de HER2/neu.
10. Expresión de EGFR.
11. Fracción de crecimiento (determinada con Ki67)

V.- CLASIFICACIÓN: ESTADIFICACIÓN

V a.- Clasificación quirúrgica

V a 1.- ESTADIFICACIÓN FIGO PARA CÁNCER ENDOMETRIAL (1.988)

Dos hechos motivaron que la FIGO cambiara las reglas para estadificar el cáncer de cuerpo uterino:

- 1- La clasificación clínica de 1971 se demostró inadecuada, no existiendo concordancia entre el estadio y la extensión real de la enfermedad en un 15-20% de casos.
- 2- Al contrario que la estadificación clínica, la clasificación quirúrgica brinda información sobre varios factores patológicos, que posibilitan un más adecuado tratamiento.

Clasificación quirúrgica		
Estadio IA	G1,G2,G3	Tumor limitado a endometrio
Estadio IB	G1,G2,G3	Invasión < ½ de endometrio
Estadio IC	G1,G2,,G3	Invasión > ½ de endometrio
Estadio IIA	G1,G2,G3	Afectación de glándulas endocervicales
Estadio IIB	G1,G2,G3	Afectación de estroma cervical
Estadio IIIA	G1,G2.G3	T. invade serosa y/o anexos y/o cit.p.positiva
Estadio IIIB	G1,G2,G3	Metástasis vaginal
Estadio IIIC	G1,G2,G3	Metástasis a ganglios pélvicos y/o paraórticos
Estadio IVA	G2,G3	T. que invade vejiga y/o mucosa intestinal
Estadio IVB		Metástasis a distancia incluyendo ganglios intraabdominales y/o inguinales

Reglas relacionadas con la estadificación

1. Dado que el cáncer de cuerpo se estadifica quirúrgicamente, procedimientos previamente utilizados, tales como el legrado uterino (para distinguir entre estadio I y II) no tienen aplicación en la actualidad.

2. En el caso de pacientes tratadas con radioterapia debe aplicarse la estadificación clínica adoptado por la FIGO en 1971.
3. Idealmente debe medirse el grosor del miometrio junto con la profundidad de invasión del tumor.

<u>Clasificación UICC-FIGO</u>		
TNM	FIGO	
Categorías	Estadios	
TX		No se puede evaluar el tumor primario
T0		No existen signos de tumor primario
Ti		Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo)
T1	I	Tumor limitado a cuerpo
T1a	IA	Tumor limitado al endometrio
T1b	IB	Tumor que invade miometrio sin sobrepasar la mitad del mismo
T1c	IC	Tumor que invade más de la mitad del miometrio
T2	II	Tumor que invade cuello pero limitado al útero
T2a	IIA	Afectación glandular endocervical aislada
T2b	IIB	Invasión de estroma cervical
T3 y/o N1	III	Diseminación local y/o regional, tal como se especifica a continuación en las categorías T3 a, b, N1 y estadios IIIA, B y C de la FIGO
T3a	IIIA	Afectación de serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva
T3b	IIIB	Afectación vaginal
N1	IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
T4 y/o M1	IV	Metástasis a distancia
T4	IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o intestinal
M1	IVB	Metástasis a distancia y/o ganglios intraabdominales (diferentes p a paraaórticos) y/o ganglios inguinales

Nota: La presencia de edema buloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4

Ganglios linfáticos regionales:

- NX** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0** Ganglios regionales sin metástasis
- N1** Metástasis en ganglios linfáticos regionales

En la clasificación TNM opcionalmente se puede añadir la letra C (factor de certeza) en función de los medios diagnósticos utilizados; así en C1 los datos se obtienen de exploraciones estándar, en C2 de exploraciones especiales tipo TAC, en C3 de la exploración quirúrgica, en C4 de la cirugía definitiva y el estudio anatomopatológico de la pieza extirpada y en C5 de la autopsia. Por otra parte se puede añadir la letra R que se refiere al tumor residual tras el tratamiento(RX = no se puede valorar, R0= ausencia de tumor residual, R1 = resto microscópico y R2 resto macroscópico)

V a 2.- PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Si se siguen las recomendaciones de la FIGO, a toda paciente diagnosticada de cáncer de endometrio se debe practicar una linfadenectomía pélvica y paraaórtica en el momento de la intervención quirúrgica. Se trata de un aspecto muy controvertido, sobre el que cabe hacer algunos comentarios:

- 1.- Se trata de un procedimiento que requiere un cirujano familiarizado con la cirugía del cáncer ginecológico.
- 2.- Es el mejor método para conocer la situación ganglionar de las pacientes e identifica aquellas que pueden requerir RT extensa
- 3.- Alarga el tiempo quirúrgico, a la vez que aumentan las complicaciones intraoperatorias, especialmente cuando se asocia linfadenectomía paraaórtica. Si además se utiliza radioterapia adyuvante en área paraaórtica la tasa de complicaciones intestinales e incluso de mortalidad es muy alta (30% y 10% respectivamente); **(48)**
- 4.- No existe evidencia de que la linfadenectomía mejore la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma de bajo y moderado riesgo. Kilgore **(49)** en 1995 y más recientemente Cragun **(50)** encuentra mejor supervivencia en Adenocarcinoma G3 y, al menos, 11 ganglios extirpados de distintas áreas ganglionares vs. G1-2 y menos de once nódulos

resecados. Recientemente Chan Jk (**51**) en un artículo original que incluye 12.333 pacientes con linfadenectomía concluye que su realización de manera extensa mejora la supervivencia de las pacientes del grupo de riesgo intermedio - alto. Sin embargo, Kitchener (**52**), en el único ensayo randomizado publicado hasta la fecha que incluye 1.408 pacientes, no encuentra diferencia significativa en supervivencia global, en pacientes con linfadenectomía vs. sin linfadenectomía

5.- La probabilidad de metástasis ganglionar en cáncer de endometrio IB G1/2 es del 3-5%. (**53**) En cuanto a la extensión de la enfermedad, en el GOG-33 las pacientes con enfermedad extrauterina tuvieron metástasis en ganglios pélvicos en el 51% y en paraaórticos en el 23% mientras que cuando no se encontró enfermedad macroscópica intraperitoneal la frecuencia fue de 7% y 4% respectivamente

6.- El estudio histopatológico del útero es definitivo y proporciona información sobre variables que se asocian, con mayor probabilidad, a metástasis ganglionar tales como:

- a) invasión del tercio externo de miometrio
- b) grados 2/3
- c) invasión vasculolinfática.

Pacientes sin linfadenectomía con algunos factores de los anteriormente mencionados deberían considerarse para nueva intervención quirúrgica para abordaje retroperitoneal versus radioterapia pélvica (comentar con RT)

7.- Existe un determinado grupo de pacientes no aptas para cirugía compleja que incluya linfadenectomía, como consecuencia de su mal estado cardiaco, pulmonar, metabólico etc. y otras (obesidad extrema) en las que técnicamente resultará imposible. En el caso de la obesidad, (**54**) Anderson B. y col. no encontraron efecto adverso en supervivencia en 492 pacientes obesas a quienes no se realizó "sampling" ganglionar.

8.- Se debe realizar un esfuerzo para lograr el mayor número de linfadenectomías siempre que ello lleve a un menor uso de radioterapia adyuvante y por supuesto, sin perder el sentido común e informando a las pacientes, sobre la base de la evidencia disponible en la actualidad, del riesgo-beneficio.

9.- EN CONCLUSIÓN, la realización de linfadenectomía completa es altamente recomendable en las pacientes aptas para cirugía extensa que presenten tumor invasivo en 1/3 externo de miometrio, tumor indiferenciado, invasión vasculolinfática, tipos histológicos desfavorables (seroso papilar, células claras), afectación cervical y/o anexial y enfermedad peritoneal.

V b.- Clasificación clínica en las inoperables

En el caso de mujeres que por sus condiciones médicas exista imposibilidad de escarificación quirúrgica, se utilizará para su clasificación la antigua escarificación clínica de la F.I.G.O. de 1971

Estadio	Características
I	El carcinoma está confinado en el cuerpo
	Ia Histerometría menor o igual a 8 cm
	Ib Histerometría mayor a 8 cm
Subtipos histológicos de adenocarcinoma	
	G1 Bien diferenciado
	G2 Medianamente diferenciado
	G3 Indiferenciado
II	El carcinoma afecta cuerpo y cuello
III	Extensión fuera del útero pero no de la pelvis verdadera
IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto

V c.- Clasificación de grupos tumorales de riesgo

El criterio de riesgo evolutivo de la enfermedad marca la decisión del tratamiento. Una subclasificación de las pacientes en grupos de riesgo se ha demostrado de utilidad en el carcinoma de próstata o de la mama, por ejemplo. En el carcinoma de endometrio se propone clasificar a las pacientes en grupos de riesgo clínico, antes de la histerectomía, y grupos de riesgo patológico, una vez conocida la AP de la pieza y la estadificación quirúrgica:

V c. 1- Grupos de riesgo clínico:

- BAJO RIESGO:**
- No requiere estudio de extensión amplio.
 - Puede ser innecesaria la linfadenectomía completa

Estadio I en eco vaginal o estudio de imagen
 Adenocarcinoma tipo I en el legrado o biopsia
 Grado histológico 1-2
 Marcador Ca125 negativo <35

- ALTO RIESGO:**
- Requiere estudio de extensión amplio previo a la cirugía.
 - Cirugía reglada con linfadenectomía.

Afectación cervical macroscópica (Estadio II)
 Afectación ovárica (Sospecha de estadio IIIA)
 Afectación ganglionar pélvica por imagen (sospecha de est. IIIC)
 Grado histológico G3 o indiferenciado
 Carcinoma Seroso-papilar
 Carcinoma de células claras

- ENFERMEDAD EXTENSA:**
- No quirúrgicos de entrada
 - Requieren tratamiento sistémico o radioterápico extenso y nuevos enfoques terapéuticos

Afectación vaginal (Estadio IIIB)
 Afectación ganglionar paraaórtica por imagen (estadio IIIC)
 confirmada por PAAF
 Estadio IV

V c 2.- Grupos de riesgo patológico:
Criterios GOG-99 "modificada para nosotros"

BAJO RIESGO: - No requiere RT pélvica postoperatoria

Estadio IA G1-2

Estadio IB G1-2

RIESGO INTERMEDIO: - Riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal sin RT.

(La braquiterapia sola podría ser suficiente, con menor morbilidad)

Estadio IA G3

Estadio IB G3

Estadio IC G1-2

Estadio II (oculto) G1-2

Edad \geq 60 años

ALTO RIESGO: - Requiere tratamiento postoperatorio radical con RT.

(se están estudiando opciones de añadir QT adyuvante)

Estadio IC G3

Estadio II G3

Estadio III

Carcinoma Seroso-papilar

Carcinoma de células claras

Afectación ganglionar

Embolización vasculo linfática

V c 3.- La edad como factor pronóstico:

- En función de la edad el GOG-99 identificó un grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto para metástasis ganglionar según tres variables:

(i) Invasión de tercio externo de miometrio,

(ii) G2-3,

(iii) Invasión vasculo linfática.

Se consideran pacientes con RIESGO INTERMEDIO-ALTO:

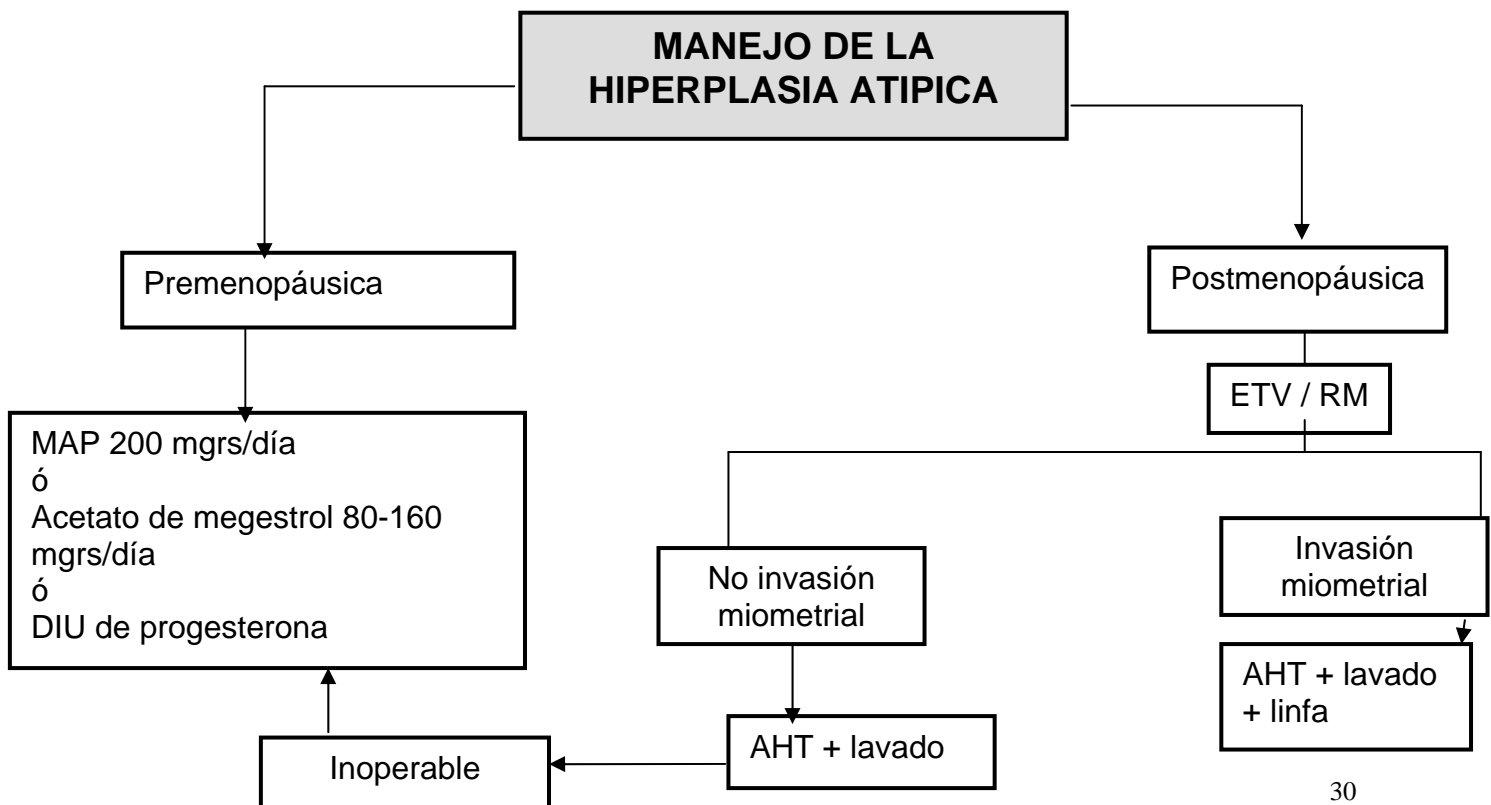
- i. *Pacientes mayores de 70 años con una variable*
 - ii. *Pacientes mayores de 50 años con dos variables*
 - iii. *Pacientes de cualquier edad con las tres variables.*
- El estudio PORTEC considera de riesgo intermedio, las pacientes de 60 años o más.

VI.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER ENDOMETRIAL

VI a.- Tratamiento de la hiperplasia endometrial

Es bien conocido que el diagnóstico histopatológico de la neoplasia endometrial es en ocasiones difícil, resultando imposible distinguir en el material de biopsia endometrial entre hiperplasia atípica y adenocarcinoma. De hecho, un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de hiperplasia atípica, presentan adenocarcinoma tras la histerectomía. Como consecuencia de lo anterior, algunas pacientes son reintervenidas para realizar linfadenectomía pélvica.

Interesados en este problema, hemos analizado nuestros casos de hiperplasia atípica en el período 01/05 - 10/06 y hemos observado que, efectivamente el 53% de casos de hiperplasia atípica correspondieron a carcinoma tras la histerectomía, especialmente en pacientes mayores de 60 años, en las que será primordial descartar signos de infiltración miometrial por técnicas de imagen. Como consecuencia hemos elaborado el siguiente algoritmo:



VI a1.- Tratamiento de la hiperplasia endometrial en pacientes jóvenes

● 1.-Progéstágenos

En un estudio alemán (55) que incluía 602 pacientes con hiperplasia con y sin atipia, hubo datos clínicos de seguimiento para 560 casos, y los resultados fueron los siguientes:

Progresión

Hiperplasia compleja s/a:

- 2% progresión a cáncer
- 10.5% progresión a HA

Hiperplasia atípica:

52% progresión a cáncer

Regresión

- 61 % de hiperplasia atípicas regresaron con tratamiento progestagénico
- 20% de HA regresaron espontáneamente, sin tratamiento hormonal
- Otros autores (Randal 1997 y Kaku 2001) comunicaron una tasa de regresión de 94% y 83% respectivamente en pacientes con HA tratadas con AM o AMP, con una tasa de recurrencias de 12-13%.

● 2.-Gn RH más Tibolona

Agorastos (56) utilizó este tratamiento durante un año en 26 pacientes y obtuvo 100% de remisiones y 19% de recurrencia a dos años

● 3.-Inhibidores de aromatasa

En 11 pacientes obesas con hiperplasia, Agorastos (57), utilizó 1 mgr/día de anastrozol. Todas respondieron.

● 4.- DIU

El DIU de levonorgestrel proporcionó 100% de remisiones en los casos comunicados por Vereide (58) y el DIU de danazol

proporcionó una tasa de respuestas de 25% en casos de hiperplasia atípica (59)

VI b.- Tratamiento hormonal del cáncer de endometrio inicial y preservación de la fertilidad en la paciente joven

El cáncer de endometrio afecta a mujeres menores de 40 años en un 2-14% de casos (60, 61) Algunas de estas pacientes pueden tener un fuerte deseo genésico y ser candidatas a un tratamiento conservador que les permita, tras la remisión patológica de la lesión, optar al embarazo. Según Soliman et al (62) la mayoría de estas pacientes, además de nulíparas, son obesas, con alteraciones de la función ovulatoria, que dificulta la concepción espontánea. Así mismo encuentra en un 19% de casos un cáncer ovárico sincrónico.

A pesar de que existen varios informes en la literatura acerca de la utilidad del tratamiento conservador y de que, muy probablemente, el número de recién nacidos de madres diagnosticadas de cáncer de endometrio sobrepasa el centenar, el manejo conservador entraña riesgos y, en este sentido, se han informado casos de muerte por CE metastático (63). Estos riesgos estarían relacionados, en ocasiones, con un infraestadificación (invasión miometrial no detectada por RM, e incluso metástasis ovárica así mismo no detectada) y otras veces, con una recidiva en forma de tumor más indiferenciado y agresivo que el tumor original. Algunos autores (64) incluso han sugerido descartar enfermedad extrauterina realizando una laparoscopia a las pacientes candidatas a tratamiento conservador.

REQUISITOS PARA TRATAMIENTO MEDICO EN PACIENTES JÓVENES

- 1.- Adenocarcinoma de endometrio tipo endometrioides bien diferenciado
- 2.- Sin invasión miometrial
- 3.- Sin extensión extrauterina
- 4.- Fuerte deseo genésico
- 5.- Vigilancia estrecha durante y tras finalizar el tratamiento

6.- Verificación de remisión patológica

7.- Anexo histerectomía posparto

8.- Consentimiento informado

VI b 1.- Productos utilizados

1.- Progestágenos

Representa en grupo terapéutico más frecuentemente utilizado. El tratamiento hormonal con progestágenos se basa en la expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) por un buen número de adenocarcinomas de endometrio.

Los **agentes más utilizados** han sido el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y acetato de megestrol (MA), a dosis de 200-800 mg/día y de 80-160 mgr/día, vía oral, respectivamente

La **duración del tratamiento**, según distintos informes, ha sido de entre 2 meses y 6 años.

En dos recientes series, incluyendo 13 y 12 casos, **la tasa de respuesta** ha sido del 100% (**65**, **66**). Sin embargo, en una revisión (**67**) sobre 27 artículos y 81 casos dicha tasa fue de 76 % y en otra con 9 artículos del 79% (**68**).

El **tiempo medio hasta la respuesta** fue de 12 meses (rango 4-60 m) en la revisión de Ramírez (**69**)

En otra revisión de Jadoul (**70**) , **la tasa de recurrencia** osciló entre 11 y 50%; en la de Ramírez fue del 24% y en una reciente serie (11) que incluía 24 casos fue de 46%.

El ***tiempo medio hasta la recurrencia*** fue de 19 meses (6-44 m) en una serie (8) y de 40 meses (19-358 m) en otra (**71**).

Es importante señalar que se han descrito segundas remisiones con progestágenos, tras una primera recaída después de su uso.

A pesar de que GOG 153 y GOG 119 demostraron mayor tasa de respuestas (27-23 respectivamente) y mayor Supervivencia global (14 y 13 m) en cáncer avanzado y recurrente para la asociación tamoxifeno - gestágenos (**72, 73**), no existe hasta la fecha ningún informe sobre el uso de esta combinación como tratamiento primario en cáncer inicial en la paciente joven.

2. Análogos de Gn-RH

En 1990 se informó que hasta un 80% de CE expresan receptores de Gn RH (**74**), y en 1996 Jeyarahah uso leuprorelina o goserelina en carcinoma recurrente con una tasa de respuesta del 28% (**75**).

Publicaciones más recientes (10) comunican resultados prometedores en pacientes jóvenes con hiperplasia atípica (2 casos) y adenocarcinoma grado 1 (5 casos) empleando análogos entre 3-6 meses tras resección endometrial parcial histeroscópica. Dos de cinco casos de adenocarcinoma revertieron a endometrio atrófico, uno a endometrio proliferativo, uno a hiperplasia compleja no atípica y otro a hiperplasia atípica. Cuatro de cinco pacientes quedaron gestantes (una espontáneamente y tres tras FIV) Las dos pacientes con HA revertieron a endometrio atrófico y una quedó gestante tras FIV. El seguimiento de esta serie oscila entre 2 meses y 6 años y los autores no comunican ninguna recaída.

3.- Otros tratamientos

3.1. Inhibidores de aromatasa

Los IA interrumpen la producción periférica endógena de estrógenos y puede ser eficaz tratamiento hormonal, particularmente en casos de obesidad. Recientemente Burnett et al

(76) comunicaron los dos primeros casos de CE en paciente joven y obesa, tratados con anastrozol 1 mgr/día y MPA 160 mgr/día en dos tomas; en las dos pacientes el endometrio reversionó a la normalidad.

3.2. Progestágenos intra útero

Aunque hasta la fecha no se han notificado casos de paciente joven tratada con DIU de progesterona si existe una corta experiencia en casos de pacientes posmenopáusicas inoperables, todas con CE inicial y es posible que en breve aparezca algún caso de paciente joven tratado por este método.

En 2002 Montz et al (77) comunicaron 12 casos de pacientes posmenopáusicas inoperables que trataron con DIU de progesterona liberando una dosis de 65 microgramos al día. La tasa de remisión completa fue de 75% (8/12).

En 2004 (78) se notificó la curación de una paciente tratada con DIU de levonorgestrel liberando 20 microgramos día en combinación con AMP (400 mg/día en dos tomas).

Por último en 2005, Dhar et al (79) notificaron una tasa de remisión completa de 25% (1/4) también con DIU de levonorgestrel.

No está claro si la tasa de remisión tan dispar está con relación a la dosis de progestágenos que ha sido diferente por parte de los tres artículos comentados.

VI c.- Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio

El tratamiento primario del cáncer de endometrio es quirúrgico e implica la realización de histerectomía total extrafascial con doble anexectomía para estudio de anatomía patológica y lavado peritoneal para estudio citológico.

1. La linfadenectomía pélvica debe realizarse siempre, excepto en las siguientes situaciones:
 - a. Paciente no apta para cirugía extensa por razones médico-anestésicas y/o técnicas (obesidad)
 - b. Adenocarcinoma endometriode grado 1 sin invasión miometrial (según valoración clínica por ecografía transvaginal y/o resonancia magnética). En caso de histología desfavorable (células claras, seroso papilar) debe hacerse aún en ausencia de infiltración miometrial.

2. Además, es conveniente hacer linfadenectomía paraórtica, si se dan condiciones de operabilidad, en las siguientes situaciones:
 - a. Nódulos para aórticos palpables
 - b. Nódulos pélvicos positivos
 - c. Enfermedad macroscópica extrauterina
 - d. Embolización vasculolinfática
 - e. Elevación de Ca 125
 - f. Histología desfavorable

En una serie (**80**) que incluye más de 500 pacientes con linfadenectomía, se asociaron dos variables (ganglios pélvicos positivos y embolización vasculolinfática) a metástasis en ganglios paraórticos; los resultados fueron los siguientes:

PARAORTICOS POSITIVOS

Pélvicos Negativos	2%
Pélvicos Positivos	47%
Pélvicos Positivos o EVL +	31%
Pélvicos Negativos y EVL -	0.8%

3. En caso de infiltración de estroma cervical conocida, preferentemente debe hacerse una histerectomía radical con parametrectomía (Intervención de Wertheim).
4. En caso de enfermedad extrauterina (peritoneal, anexial, omento, ascitis) debe realizarse cirugía citoreductiva que incluya omentectomía, en aras a lograr cirugía óptima sin enfermedad residual o con resto menor de 2 cm. Recientemente **(81)** se ha comunicado menor tasa complicaciones y mejor supervivencia media en pacientes en estadio III-IV tras cirugía óptima (17.8 meses vs. 6.7 meses).
5. Clásicamente la histerectomía con doble anexectomía se ha realizado mediante laparotomía, pero de un tiempo a esta parte, y cada vez por más grupos, se realiza la histerectomía vaginal con linfadenectomía y lavado laparoscópicamente asistida (HVLA). En la actualidad existen estudios prospectivos randomizados en marcha **(82)** que analizaran los resultados de la histerectomía laparoscópica frente a la clásica mediante cirugía abierta, aunque ya en 2004, Magriñá **(83)** informa de similar supervivencia específica (94.7%) y tasa de recurrencia (4.9%) a 5 años en 45 pacientes estadio I quirúrgico tratadas laparoscópicamente; cifras comparables a las obtenidas mediante laparotomía en su institución. La estadificación laparoscópica es apropiada, con menor morbilidad peri operatoria y menos días de hospitalización que la estadificación quirúrgica abierta. **(84)**
6. En la literatura existen varios trabajos retrospectivos **(85, 86, 87, 88, 89)** que incluyen pacientes mayores de 70 años, obesas, en estadios I-III, en los que no se evidencia peor supervivencia en las pacientes tratadas por vía vaginal. Dicha supervivencia es > 90% a 5 años y de 80-90% a 10 años.

Según Abad (90) la histerectomía vaginal, a ser posible, con doble anexectomía (realizable en 3 de cada 4 casos) sólo se contemplaría en casos excepcionales:

- i. Adenocarcinoma endometrioide grado I sin invasión miometrial (RM)
- ii. Prolapso uterino.
- iii. Tamaño uterino normal o levemente agrandado.
- iv. Alto riesgo quirúrgico.
- v. Contraindicación de anestesia general

VI d .- Tratamiento radioterápico

VI d . 1.- ESQUEMAS DE RADIOTERAPIA EN CARCINOMA DE ENDOMETRIO:

- 1) La **radioterapia externa (RT)** en carcinoma de endometrio se realiza con fotones de alta energía (10-18 MV) de acelerador lineal:
 - a) Radioterapia externa pélvica (RTP), mediante cuatro campos isocéntricos antero posterior - postero anterior (AP-PA) y laterales opuestos, según técnica "box" conformados para incluir el lecho quirúrgico, áreas ganglionares obturadoras, ilíacas internas, ilíacas externas e ilíacas comunes. Desde debajo de los agujeros obturadores hasta el límite superior de L5. Se sigue un ritmo de 2 Gy 5 veces por semana al entrecruzamiento de haces (100%) o 1'8 Gy en casos de obesidad severa o alto riesgo.
 - b) Radioterapia externa abdomen total (RTAT), con campos opuestos AP-PA a distancia foco piel de 100-110 cm incluyendo toda la cavidad peritoneal. Se coloca en decúbito prono. Se sigue un ritmo de 1'02 Gy por sesión 5 veces por semana, hasta alcanzar la dosis total abdominal de 27'54 Gy. A los 13,26 Gy se realiza protección renal posterior, y a los 22,44 Gy se realiza protección de lóbulo derecho hepático en AP-PA. De forma simultanea, se irradia un campo pélvico en box dando 0'6 Gy por los campos laterales y 0'24 Gy en AP-PA, de

modo que la pelvis recibe diariamente 1'86 cGy. En 27 sesiones la pelvis recibe una dosis total de 50'22 Gy

c) Radioterapia externa pélvica y para-aórtica (RTPA), igual que RTP pélvica, con cuatro campos, pero incluyendo área paraaórtica baja hasta L2, que incluye ganglios de arterias renales, o paraaórtica completa hasta D10-11, en un único volumen.

2) **Braquiterapia: (BT)** se realiza con Iridio-192 de alta tasa de dosis (ATD) mediante el microSelectron. Se calcula la dosis equivalente de baja tasa (DE) para elegir el número de fracciones de alta tasa y la dosis por fracción.

a) **Braquiterapia vaginal (BTV)**: cuando la paciente está histerectomizada, se utilizan cilindros vaginales (dome) con fijación externa, sin anestesia. Se realiza de forma ambulatoria, dos o tres sesiones por semana. Se pauta siempre la dosis a 0'5 cm de la superficie del aplicador.

(1) Braquiterapia vaginal exclusiva (BTVE): Se dan dosis equivalente en baja tasa 70 Gy a superficie. Seis fracciones de 4'44 Gy a 0'5 cm de superficie del tercio superior vaginal. Longitud de carga 4 cm. Dosis total 26'64 Gy.

(2) Braquiterapia vaginal profiláctica tras RT(BTVP): Se carga una fuente puntual en una sola posición para irradiar sólo la cúpula. Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 85 Gy en superficie del fondo vaginal, sumando la RT externa pélvica y la braquiterapia.

(a) con cilindros de 3 cm de diámetro, tras RT 50 Gy, tres fracciones de 4'72 Gy a 0'5 cm hasta dosis total de 14'16 Gy (35 Gy DE). Tras RT 45-46 Gy, cuatro fracciones de 4'26 Gy hasta dosis total de 17'04 Gy (40 Gy DE).

(b) Con cilindros de 2'5 cm, tras RT 50 Gy, tres fracciones de 4'4 Gy hasta dosis total de 13'2 Gy. Tras RT 44-46 Gy, cuatro fracciones de 4 Gy hasta una dosis total de 16 Gy.

(3) Braquiterapia vaginal radical (BTVR): Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 90-100 Gy al fondo vaginal:

(4) Tras RT externa 50 Gy, si no hay resto, cinco aplicaciones de 4 Gy a 0'5cm hasta dosis total de 20 Gy (50 Gy DE).

(5) Sin RT previa, ocho aplicaciones de 7-7'5 Gy a superficie del tercio superior vaginal (90-100 Gy DE) y 5'5-6Gy a superficie de tercio inferior (64-72 Gy DE)

b) **Braquiterapia ginecológica completa** cuando la paciente conserva el útero, colocando sonda endouterina para dar dosis a toda la cavidad uterina según imágenes de TAC de planificación o de ecografía endovaginal previa.

i) Braquiterapia ginecológica completa (BTGC)

- Siempre que sea posible se utilizará una doble sonda endouterina (histerometría de > 7 cm). Puede utilizarse una sola sonda endouterina y cilindros vaginales. Se pauta a un cm del final de la sonda y a 0'5-1cm de las paredes laterales del útero. Se realiza una o dos veces por semana, bajo anestesia o sedación.
- Tras RT externa se dan cuatro aplicaciones de 6 Gy (36 Gy DE) o cinco aplicaciones de 5'5 (40 Gy DE) para alcanzar una dosis total de 85 Gy equivalentes sumando RT y BT
- Si no lleva RT externa se dan cinco aplicaciones de 8'5 Gy (73 Gy DE) o seis de 8 Gy (80,7 GyDE)

c) **Braquiterapia intersticial** cuando existe afectación vaginal macroscópica después de RT externa, o en metástasis de tercio inferior vaginal. Se utilizan agujas de plástico bajo anestesia. Se dan dos fracciones por día separadas al menos 6 horas entre sí

(1) Braquiterapia intersticial vaginal (BTIV)

- Si ha recibido RT externa se dan seis o siete fracciones de 3-3'5 Gy a la isodosis del 85% hasta un total de 21-24'5 Gy (25-30 Gy DE)
- Sin RT externa, se realizan dos implantes separados dos semanas entre sí, dando seis o siete fracciones a 4 Gy por fracción en cada implante (31-37 Gy DE). Dosis total 48-52 Gy (63-68 Gy DE)

VI d 2.- INDICACIONES DE RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA EN CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN ESTADIOS INICIALES

El control local del adenocarcinoma de endometrio es predictivo en la supervivencia y en la supervivencia libre de metástasis (**91**). Las pacientes con control local van mucho mejor. Por ello tiene sentido un tratamiento con RT postoperatoria.

Hasta ahora se han considerado pacientes de alto riesgo de recaída locoregional cuando existe extensión cervical (estadio II) o infiltración profunda de miometrio (IC) y el tratamiento estándar incluye RT (**92, 93, 94, 95, 96**). Con la cirugía que se realiza actualmente, más completa incluyendo muestreo o linfadenectomía, se cuestiona la necesidad de RT, como reflejan multitud de trabajos.

Para intentar responder a la cuestión de la utilidad de la radioterapia tras la histerectomía se han realizado dos estudios randomizados comparando observación frente a RT postoperatoria: PORTEC y GOG-99:

a) **PORTEC** incluye 714 pacientes estadios IB G2-3, IC G1-2, 360 con AHT con o sin linfadenectomía y 335 a las que se añade RT pélvica 46 Gy sin braquiterapia (**97**). Concluye que hay:

- un grupo de bajo riesgo, IB G2 y las pacientes de menos de 60 años, que tienen un riesgo de recaída < 5% y no requieren RT.
- un grupo de alto riesgo con edad de ≥ 60 años con IC G1-2 y IB G3 en que la recaída sin RT es 17% y con RT 5% (10), por lo que recomienda tratamiento con RT, aunque con un seguimiento cercano los casos de recaída sin RT previa se rescatan el 51% (**98**). La mayoría de recaídas son en vagina.

La supervivencia es igual en ambos grupos. En total con 444 pacientes que reciben radioterapia hay un 2% de recaídas vaginales, 2% de recaídas pélvicas y 12% de metástasis a distancia. (**99**)

b) El **GOG-99** estudia 392 pacientes IB, IC, II, compara 202 pacientes con AHT y linfadenectomía reglada con muestreo paraaórtico, frente a 190 pacientes a las que se añade RT pélvica 50'4 Gy sin braquiterapia (**100, 101**). La recaída locoregional baja de 9% a 1'6% con RT. Sobre todo previene recaída la recaída vaginal, 13 casos frente a 2 (que no quisieron recibir irradiación). En el subgrupo de riesgo intermedio-alto la recaída es de un 26% sin RT y 6% con RT. La supervivencia no cambia. Se recomienda añadir RT en los casos que considera de riesgo intermedio-alto, según los grupos de edad, en función de los tres factores: Invasión de tercio externo de miometrio, G2-3, invasión vasculo linfática. Los casos de bajo riesgo recomienda observación.

En ambos estudios se utiliza radioterapia pélvica pero no braquiterapia. Los porcentajes de recaídas en PORTEC permiten ver que en estadios IC G1-2 y IB G3 sin radioterapia, las recaídas vaginales (10-14%) son más frecuentes que las recaídas pélvicas (0-6%). Por tanto se puede plantear la braquiterapia vaginal exclusiva y evitar así la RT pélvica y sus complicaciones.

Una revisión retrospectiva de más de 21.000 pacientes, de las que 4080 recibieron RT (sin especificar cual), obtiene un resultado significativo en la supervivencia global y relativa es los estadios IC G1 y IC G3 cuando se añade RT, por lo que cuestiona la tendencia actual a dejar de dar RT en estadio IC G1 (**102**). Aunque es el estudio más amplio publicado hasta ahora, no distingue subgrupos ni el tipo de tratamiento quirúrgico ni radioterápico.

Y en estadios de bajo riesgo, IB G1, el GOG-99 sugiere la utilidad de braquiterapia exclusiva. Tannehill refiere no tener recaídas vaginales con braquiterapia sola en IB G1 (**103**). Eltabbakh no tiene recaídas en 332 pacientes estadio I de bajo riesgo. (**104, 105**). Otros reportan recaídas 4'9% (**106**), 3% (3) sin RT. Aunque la incidencia de recaídas sea baja, es una opción usar braquiterapia vaginal exclusiva en estadios IB, dada la escasa o nula incidencia de complicaciones.

VI d 2-a.- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES

❖ CA. ENDOMETRIO OPERABLE: Una vez realizada la cirugía, el tratamiento postoperatorio es:

- ESTADIO IA G1-G2: No más tratamiento.
- ESTADIOS IB G1-G2 (BAJO RIESGO): Braquiterapia exclusiva (BTVE) 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas. (Esquema d)
- ESTADIOS IA G3, IB G3, IC G1-2, II G1-2 (oculto) (RIESGO INTERMEDIO):
 - Estándar:
 - RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a)
 - +
 - braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
 - En caso de muestreo negativo, o en pacientes obesas:
 - RTP 44 Gy en pelvis (Esquema a)
 - + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 4 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
 - Si linfadenectomía amplia:
 - Braquiterapia exclusiva (BTVE) 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas. (Esquema d)
 - En IC G1-2 con riesgo alto de complicaciones por RT pélvica se puede proponer como opción razonable:
 - Braquiterapia exclusiva (BTVE)
- ESTADIOS IC G3, II G3, embolización linfática en cualquier estadio y/o grado: (ALTO RIESGO)
 - RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a)
 - + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
 - se valorará añadir PQT adyuvante
- ESTADIOS I – II CON CARCINOMA SEROSO-PAPILAR O CÉLULAS CLARAS:
 - RT abdomino - pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis concomitante (esquema b)
 - +

- braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
- se valorará añadir PQT adyuvante

❖ **CA. ENDOMETRIO NO OPERABLE**

- ESTADIO I CLÍNICO:
 - En casos con obesidad mórbida, en tumores con bajo riesgo clínico:
 - Braquiterapia ginecológica completa exclusiva (BTGC) 8,5 Gy, 5 aplicaciones 1 v/sem. (esquema g). Con dos sondas si el útero es grande (histerometría >7cm). Si el útero es pequeño, sonda única + cilindros vaginales.
 - Inoperable por motivos médicos o anestésicos:
 - RTP pelvis 44 Gy (esquema a)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) (esquema g) 4-5 aplicaciones una o dos veces por semana (al acabar RT).
- ESTADIO II CLÍNICO:
 - Igual que en carcinoma de cérvix:
 - RTP pelvis 50 Gy sin protección central (esquema a)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) (esquema g) 4-5 aplicaciones de 5'5-6 Gy una o dos veces por semana con sonda más colpostatos o sonda más cilindros.

VI d - 3.- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN ESTADIOS AVANZADOS

❖ **CA. ENDOMETRIO OPERABLE**

- ESTADIOS IIIA: (lavado positivo o afectación de trompa o de ovario)
 - Lavado positivo como único factor de riesgo:
 - ◆ podría considerarse aplicar únicamente braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
 - Anexo positivo o enfermedad peritoneal:
 - ◆ RT abdomino - pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis (esquema b)
 - ◆ +

- ◆ Braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- ESTADIO IIIB:
- RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina 50 Gy (esquema a)
 - +
 - braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- ESTADIO IIIC (GANGLIOS POSITIVOS):
- Si pN+ iliaca externa o interna:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy (esquema a)
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
 - Si pN + iliaca primitiva:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos bajos hasta L2 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
 - Si pN+ paraaórticas:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - ◆ + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6 Gy
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- ESTADIO IIIC (AFECTACIÓN PARAMETRIAL):
- RT pélvica (RTP) 50 Gy (esquema a)
 - + sobreimpresión del parametrio afecto y cúpula vaginal 4-6 Gy

- + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- ESTADIO IVB (ADENOPATÍA INGUINAL):
 - Tras linfadenectomía inguinal
 - RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
 - + sobreimpresión ingle afecta 5-10 Gy
 - + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

❖ **CA. ENDOMETRIO NO OPERABLE**

- ESTADIO IIIA (enfermedad peritoneal extensa, por imagen):
 - No se indica RT.
 - Pasa a tratamiento sistémico
- ESTADIO IIIB (vagina):
 - RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. Se utilizará sonda + cilindros. (esquema g)
 - Si tras la 2ª aplicación hay tumor, las dos últimas se darán con braquiterapia intersticial vaginal (BTIV) sonda + agujas en una sola aplicación intersticial al concluir los 50 Gy (esquema h).
- ESTADIO IIIC (PARAMETRIO):
 - RT pelvis (RTP) 50 Gy (esquema a)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
 - + sobreimpresión del parametrio afecto 6-10 Gy
- ESTADIO IIIC (ADENOPATÍAS PÉLVICAS):

- RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos bajos hasta L2 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
 - + sobreimpresión de adenopatías afectas 6-10 Gy
- ESTADIO IIIC (ADENOPATÍAS PARAAÓRTICAS):
- RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6-10 Gy
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
- ESTADIO IVA (INFILTRACIÓN DE VEJIGA):
- RT pelvis (RTP) ampliando margen anterior para incluir vejiga 50 Gy (esquema a)
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
- ESTADIO IVB (ADENOPATÍAS INGUINALES):
- RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
 - + sobreimpresión ingle afecta 15-20 Gy
 - + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)

VII.- CÁNCER DE ENDOMETRIO RECURRENTE

VII a.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de que hasta la fecha no están bien definidos los criterios de selección ni la indicación quirúrgica para las pacientes que presentan recaída por cáncer de

endometrio, la cirugía de rescate puede alargar la supervivencia global y la supervivencia media, en general, con una morbilidad aceptable.

En un análisis retrospectivo Bristow y col. (**107**) informan de una SM idéntica (13 meses) para pacientes no intervenidas vs. pacientes intervenidas pero con resto tumoral macroscópico. Sin embargo, la SM para el grupo de pacientes intervenidas fue de 28 meses; y para el subgrupo de pacientes sin enfermedad residual fue de 39 meses.

VII b.- TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

RECIDIVAS DE FONDO VAGINAL en pacientes no irradiadas previamente:

RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)

+ braquiterapia vaginal radical (BTVR):

- Si no queda resto macroscópico, 5 aplicaciones de 4 Gy a 0'5 cm de superficie de fondo y tercio superior vaginal (2'7 Gy en tercio medio). Dosis total 20 Gy. (esquema f)
- Si queda resto macroscópico, proseguir RT hasta 60-65 Gy en muñón y 3 aplicaciones o implante intersticial de agujas en pared vaginal. (esquema e / h)

VIIc - Hormonoterapia

Considerar tratamiento con MAP a baja dosis (200 mgrs/día) en pacientes con RP+

Si no hay respuesta considerar tratamiento con la asociación MAP+TAM

VIII - QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER ENDOMETRIAL AVANZADO O RECURRENTE

Basada en la Guía del Cancer Care Ontario. Agosto de 2004.

Recomendaciones

- 1.- Quimioterapia de combinación es mejor que con agente único (mayor tasa de respuesta)
- 2.- Paclitaxel en combinación con cisplatino/doxorubicina mejora tanto la tasa de respuesta como la supervivencia media; el uso de tres drogas se asocia a aumento de toxicidad.
- 3.- El tratamiento hormonal puede ser una opción para pacientes con pocos síntomas o como tratamiento paliativo en cáncer avanzado o recurrente.
- 4.- La evidencia en favor o en contra de varios regímenes de quimioterapia para carcinoma seroso papilar es limitada.
- 5.- Las pacientes deben ser aconsejadas para que participen en ensayos randomizados.
- 6.- La decisión de usar tres drogas (paclitaxel, cisplatino, doxorubicina) debe consultarse con la paciente. Se consigue un beneficio de tres meses en supervivencia media pero a costa de mayor toxicidad.

Evidencia clave

- Setenta estudios randomizados (incluyendo seis abstracts y 4 randomizados fase II) proveen evidencia para tratamiento sistémico en CAE avanzado o

recurrente. No existen trabajos no randomizados que comparen tratamiento sistémico contra no tratamiento.

- Limitaciones a la evidencia incluyen: poblaciones heterogéneas respecto histología; tipo de tratamiento previo (cirugía, radiación, QT, u hormona) etc.
- La información sobre calidad de vida y datos de supervivencia significativos es limitada.
- Tasa de respuesta:
 - Doxo 17-27% - Platino: 21%.
 - Doxo-Cispla: 28 - 45%
 - Doxo-Otros: ciclofosfamida 30% - paclitaxel: 43%
- Un randomizado informó (**108**) 57% para triplete (D-Placlí-Cispla) vs 34% para D-Cisplatino ($p < 0.01$).
- Un randomizado comparó Doxo-Cispla con RT whole (**109**); los resultados preliminares indican que QT es superior a RT en SG y SLE. Alta tasa de recurrencia en ambos brazos (55%).
- Otro randomizado (**110**) comparó MAP a diferentes dosis. MAP a baja dosis es superior a MAP altas dosis (mejor SG y mejor tasa de respuestas- Buena tolerancia con menos de 5% de efectos adversos).
- Cuatro trabajos no comparativos (dos retrospectivos y un abstract) proveen evidencia para seroso papilar. La tasa de respuesta varió de 50 a 89%.

REVISIÓN COCHRANE 2005

Once estudios elegibles entre 1974-2000, incluyen 2288 pacientes.

El metaanálisis de 6 trabajos -1135 pacientes - para comparar "más con menos" QT en combinación concluye que:

MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE la supervivencia libre de progresión (PFS)

TENDENCIA hacia mejor supervivencia global. Sólo un trabajo mostró un significativo beneficio de la supervivencia al añadir paclitaxel pero a expensas de una toxicidad muy elevada.

ALTA TOXICIDAD EN GENERAL con la QT de combinación.

INSUFICIENTE EVIDENCIA DE BENEFICIO en cuanto a control de síntomas o calidad de vida comparado con el mejor cuidado de soporte.

No hay trabajos que comparen QT frente a hormonoterapia.

Los autores concluyen: El régimen citotóxico óptimo para CE avanzado está por definir, aunque nuestra revisión sugiere que debe contener paclitaxel o platino.

- Futuros trabajos deben incluir medición de calidad de vida y control de síntomas además de PFS y OS. Debe considerarse comparar QT con HT en pacientes sin tratamiento previo con drogas.

IX.- SEGUIMIENTO PACIENTES TRATADAS POR CA. ENDOMETRIO

Una revisión recientemente publicada (**111**), que incluye 16 estudios retrospectivos, informa un riesgo de recurrencia global del 13% (3% para pacientes de bajo riesgo), siendo sintomáticas el 70% y presentándose el 68-100% de las recurrencias durante los tres primeros años.

La detección de la recurrencia en pacientes asintomáticas tuvo lugar por:

- exploración física (5-33%)
- TAC (5-21%)
- ecografía abdominal (4-13%)
- Ca 12.5 elevado (15%)
- citología vaginal (0-4%)

concluyendo que no existe una evidencia fuerte de beneficio en supervivencia de pacientes con seguimiento intensivo (multitest), frente pacientes con seguimiento más laxo. Destaca la importancia de mantener informadas a las mujeres sobre los síntomas, ya que la mayoría son sintomáticas (70%, como hemos dicho).

Concretamente, sobre el empleo sistemático de la citología, dos recientes publicaciones (**112**) (**113**) informan de un pobre rendimiento diagnóstico en pacientes asintomáticas, precisándose entre 430 y 1067 test para detectar un evento.

Ca125 se ha de dosificar en el seguimiento, como ayuda a un posible diagnóstico precoz de la recidiva, y la valoración de la respuesta a la terapia.

Ca125 postcirugía. A las pacientes con valores preoperatorios de Ca125 elevados, se les ha de determinar el marcador de manera secuencial con un intervalo de tiempo superior a t½ (4-7 días). Cuanto más prolongado resulta el aclaramiento del suero, peor es el pronóstico.

La tendencia de las determinaciones seriadas de Ca125 monitoriza la eficacia de los tratamientos.

Las estrategias en el seguimiento para detectar la recurrencia, se han de considerar en función de si la paciente es de riesgo bajo (estadio IA ó IB, grado 1 ó 2), o bien si las pacientes tienen alto grado de recurrencia (estadio IA ó IB grado 3, estadio IC o estadios avanzados).

La mayoría de recurrencias son detectadas por la aparición de sintomatología, y en los 3 años posteriores al diagnóstico.

- En las pacientes asintomáticas, el examen pélvico parece ser eficaz entre el 5% y el 33% de los casos.
- En lo que respecta al marcador, no hay suficientes publicaciones de ensayos basados en la evidencia, que aconsejen la determinación de Ca125 para detectar la recurrencia. No obstante, existen estudios que evalúan el papel del Ca125 para detectar la recidiva (**114**). Reddoch et al., con el Ca 125, detectan un 15% de recaídas en mujeres asintomáticas, un 33% con el examen físico, un 3% con la citología, un 3% con la placa de tórax y un 5% con el TAC (**115**). Independientemente del modo de detección, aproximadamente un 50 % de las mujeres con recidivas tienen el Ca125 elevado (**116**) (**117**). Por ello consideramos el Ca125 como una herramienta más de ayuda en la detección de la recidiva.

Si en el seguimiento de la enfermedad, se determina el Ca125 ante un incremento puntual del MT, se han de descartar las situaciones y patologías comentadas con anterioridad que pueden cursar con elevación del Ca125 (menstruación, endometriosis, etc.), que pueden dar elevaciones no atribuibles a una recaída. Una vez descartadas estas patologías, y ante una elevación secuencial, hay que considerar la posibilidad de una reactivación del tumor que podría llevarnos a una detección precoz de la recidiva o de las

metástasis. Se podría detectar unos 6 meses previos a la sintomatología (lead time) **(118)**. Consecuentemente, en tras la elevación del MT se realizaría técnicas de imagen para confirmar la recaída. Existen estudios con Ca125, TAC y estudios PET, confirmándose la elevación del MT con estas técnicas, aunque se necesitan más estudios que avalen estos trabajos preliminares **(119)**, **(120)**, **(121)**.

El seguimiento de las pacientes que reciben tratamiento en virtud de algún protocolo se realizará en función de las exigencias de dicho protocolo. En el resto de pacientes se realizará de acuerdo con el grupo de riesgo.

BAJO RIESGO:

Visitas cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y cada 12 meses a partir del tercer año.

- Exploración física en cada visita
- Analítica (hemograma, bioquímica) en cada visita. Ca 125: en cada visita si estuvo elevado antes del tratamiento; en caso contrario una vez al año.
- Colpocitología cada 12 meses x 3 años.
- Test de imagen en:
 - sintomáticas, alteraciones de analítica o citológica, examen físico anormal o insatisfactorio. La primera opción para el estudio del muñón vaginal (por una sospecha en la exploración o por un hallazgo citológico anormal) es la ecografía transvaginal o la RM pélvica.

- Para otras situaciones (elevación del Ca 125) se recurrirá a la RM tóraco-abdomino-pélvica.
- En casos puntuales, para valorar un tratamiento quirúrgico de rescate, se recurrirá al PET.

ALTO RIESGO:

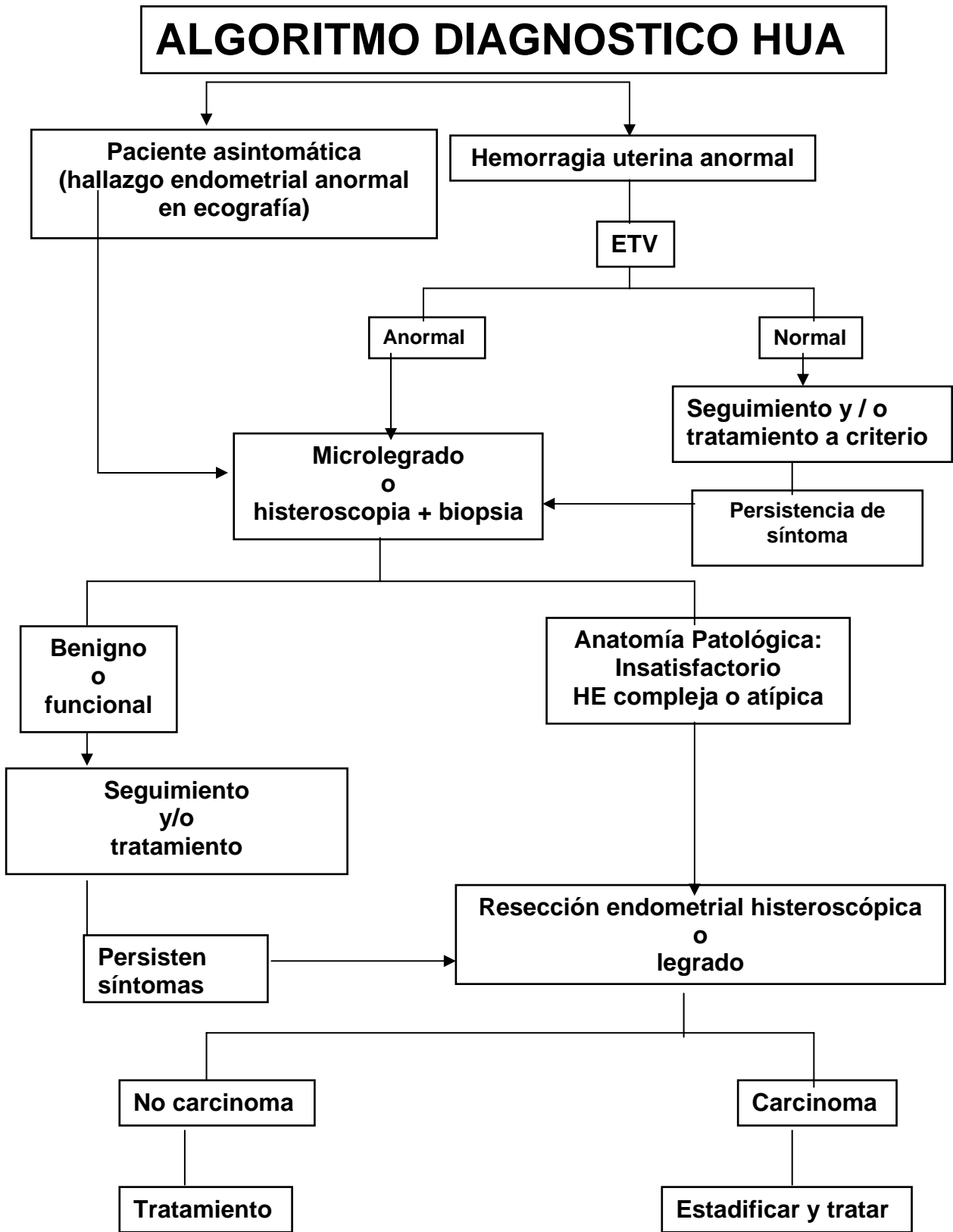
Visitas cada tres meses durante dos años, cada 6 meses durante tercer año y cada 12 meses a partir del 4º año.

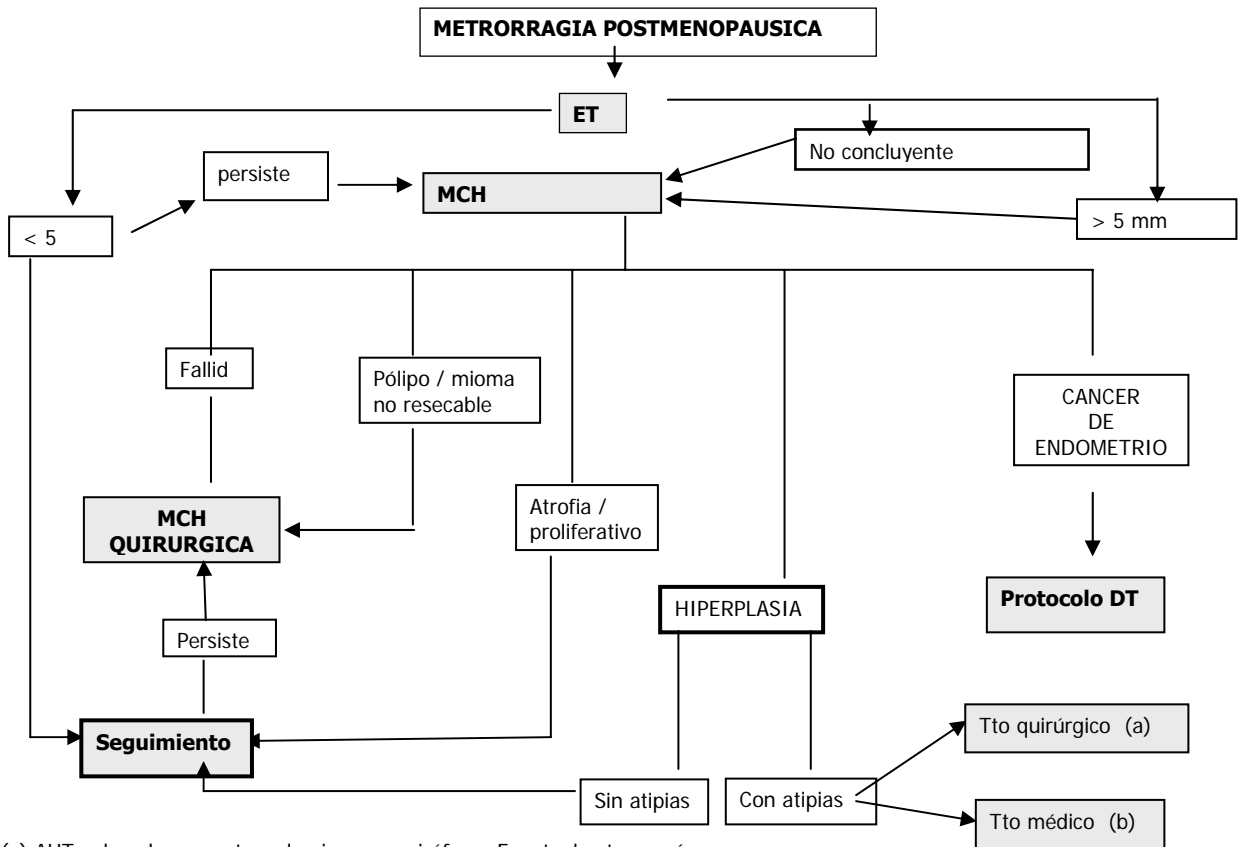
- Exploración física en cada visita
- Analítica (hemograma, bioquímica y Ca 125) en cada visita.
- Colpocitología cada 6 meses durante tres años. Anual a partir del 4 año.
- TAC abdominopélvico:
 - anual y sistemático los tres primeros años. A partir del 4 año, si la paciente refiere síntomas o presenta alteraciones analíticas o citológicas y/o exploración dudosa o insatisfactoria al tacto vaginal-rectal se recurrirá a la ETV/RM según se ha expuesto anteriormente.
 - Cada 6 meses, los tres primeros años, en caso de afectación ganglionar previa

ANEXOS

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER ENDOMETRIAL.

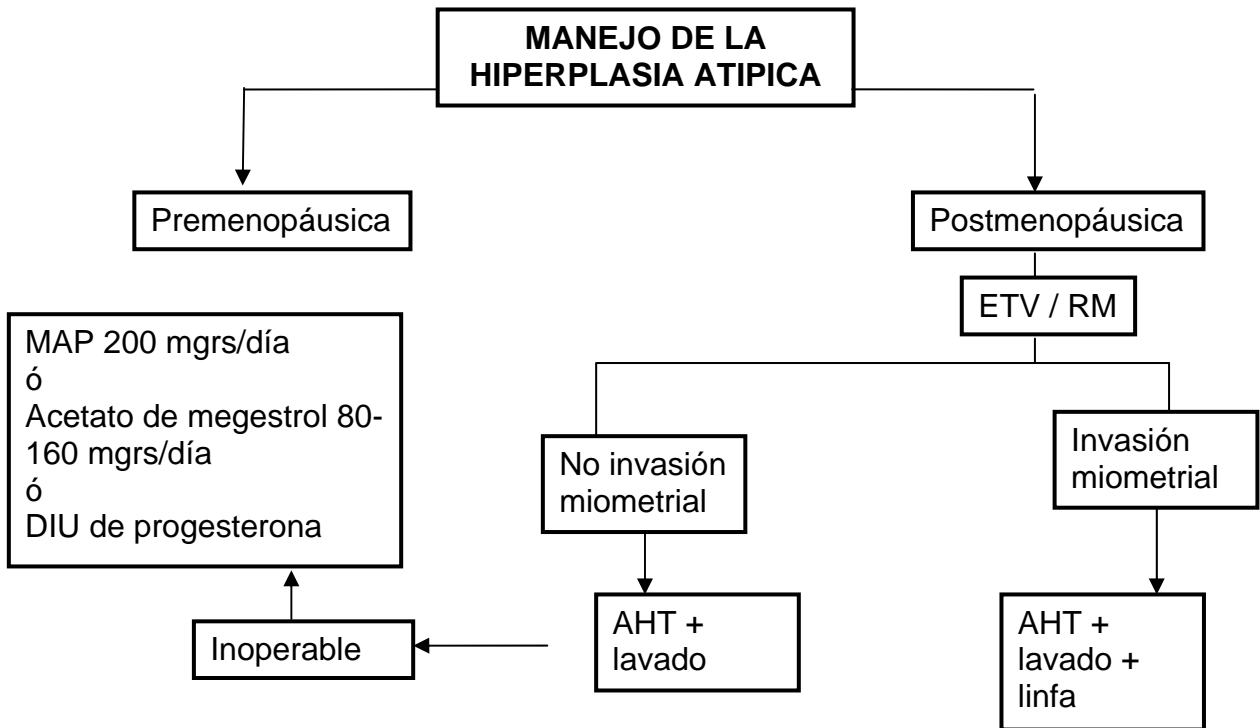
- Menarquia precoz
- Menopausia tardía (2.4 fold)
- Longitud "vida menstrual"
- Infertilidad o Nuliparidad (2 fold)
- Obesidad (10 fold)
- Tamoxifeno (6.4 fold)
- Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado (15 fold)
- Enfermedades ováricas (Tumores de las células de la granulosa-teca; SOP)
- Dieta rica en grasa animal
- Diabetes (2.8 fold)
- Hipertensión arterial (1.5 fold)
- Cáncer de mama y ovario
- Cáncer de colon hereditario (10 fold)
- Drogas antipsicóticas
- Radioterapia pélvica





(a) AHT + lavado + apertura de pieza en quirófano. Eventual extemporánea

(b): Paciente con deseo genésico. MAP, o ac. de megestrol o progesterona natural. Control endometrial cada 3 meses



Protocolo de laboratorio

Preoperatorio

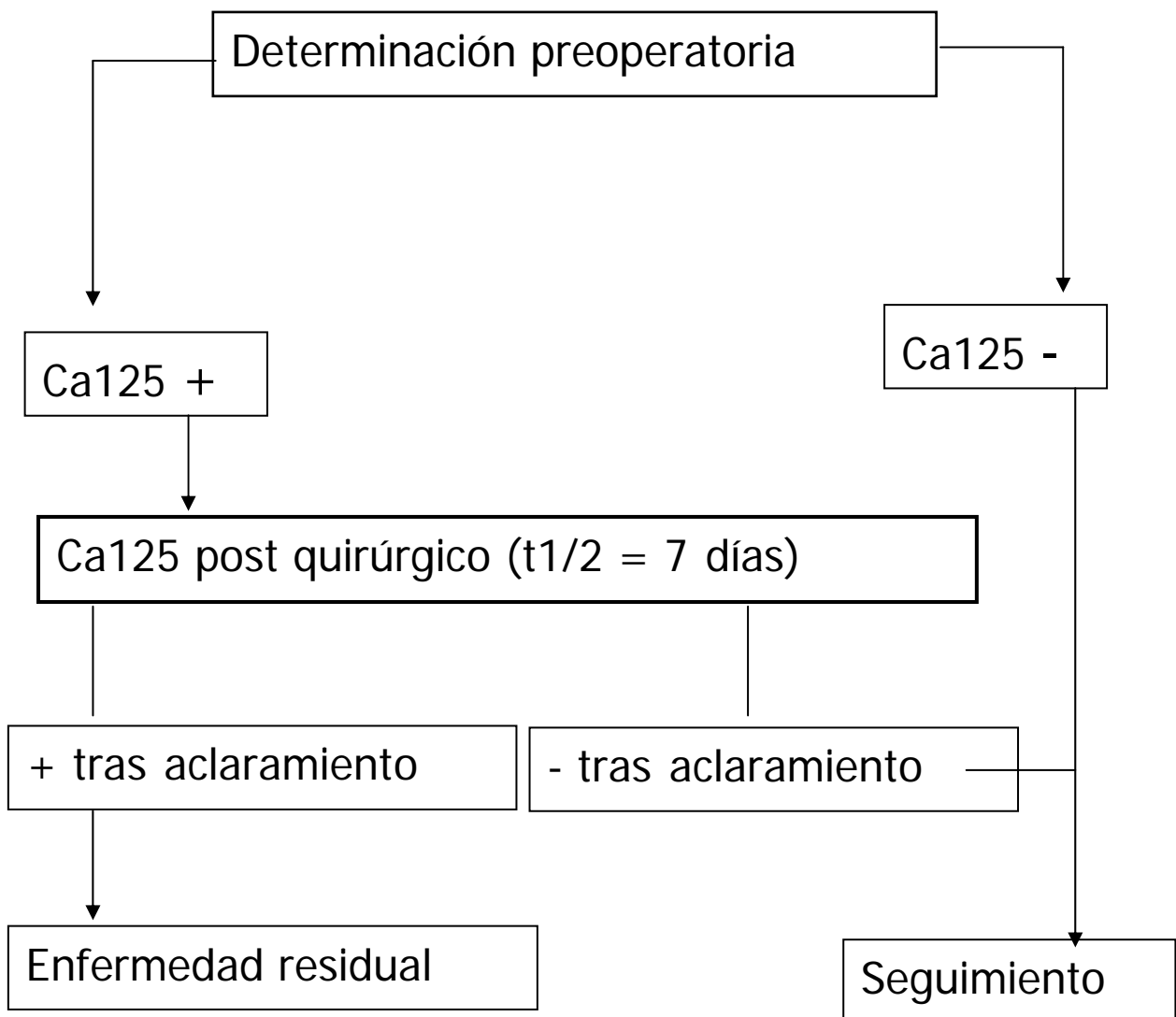
SANGRE:

- Hemograma
- Perfil hepático
- Perfil renal
- Estudio de coagulación

ORINA:

- Sedimento y anormales

Uso del Ca125 en el adenocarcinoma de endometrio



(122)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ECOGRAFICO DEL ENGROSAMIENTO DE LA LINEA ENDOMETRIAL

- POLIPO
 - cavidades anecogénicas
 - doppler, indica pedículo vascular
- TAMOXIFEN:
 - cambios quísticos y edema subendometrial, con cavidades anecoicas, quísticas en la unión endometrio - miometrio
 - Posibilidad de histerosonografía

- HIPERPLASIA
 - contornos bien definidos y estructura homogénea (simple o adenomatosa)
 - pequeñas cavidades anecoicas, bien delimitadas (glanduloquística)

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD EN EL CE

- Engrosamiento ecogénico
- Bordes imprecisos, irregulares, sin plano nítido de separación con el miometrio profundo.
- Contenido heterogéneo, por hemorragia y necrosis intratumoral.
- En casos más avanzados existe invasión al miometrio: el endometrio ecogénico se introduce en el miometrio, más hipoecoico, a modo de digitaciones irregulares.
- Extensión al cervix: aumento de espesor del canal endocervical ocupado por material ecogénico e irregular.
- Masa polipoidea irregular rodeada de líquido que puede mostrar en parte un componente "sólido" por sangre, detritus,...
- Con Doppler se observa aumento de vasos en endometrio y miometrio, arteriales y venosos, generalmente con bajo IR.

(124, 125 , 126)

CRITERIOS DE MALIGNIDAD EN RESONANCIA MAGNETICA EN EL CE

- Cavidad endometrial aumentada de espesor
 - contenido.
 - hipointenso, a veces isointenso, en T1
 - variable en T2, generalmente hiperintenso respecto al miometrio y al endometrio sano.
 - En ocasiones es heterogéneo debido a alteraciones de la intensidad de señal por necrosis
 - Si se inyecta contraste, el cáncer muestra menor captación que el miometrio y que el endometrio sano, sobre todo en fases precoces, lo que mejora la determinación de los bordes del tumor facilitando el diagnóstico de la infiltración miometrial y de extensión al cuello

(127)

VALORACION DE LA PROFUNDDAD DE INVASION POR ECOGRAFIA

- Interrupción de la interfase miometrio - endometrio: es decir, el llamado halo subendometrial
- Interdigitación del endometrio ecogénico en el miometrio hipoecoico.
- Imposibilidad para delimitar el endometrio.

En el caso de valoración de invasión profunda, la ecografía muestra:

- sensibilidad de 93,7%
- especificidad de 82,7%
- seguridad de 86,6%

(128, 129, 130)

VALORACION DE LA PROFUNDIDAD DE INVASION POR RESONANCIA MAGNÉTICA

- el signo de infiltración miometrial es la interrupción de la zona de unión endometrio-miometrio
 - **IA** se delimita la interfase miometrio-endometrio intacta. Tras la administración de contraste intravenoso se observa un realce subendometrial continuo que excluye invasión miometrial.
 - **IB** se interrumpe la zona de unión como signo de infiltración miometrial. En ocasiones se observa el tumor hipocaptante introduciéndose en el miometrio realzado lo que permite precisar mejor el grado de infiltración .
 - **IIA** se puede apreciar ensanchamiento del orificio cervical interno y del canal endocervical.
 - **IIB** se observa una imagen de masa hiperintensa en el seno del tejido cervical hipointenso. Aunque el gadolinio no es muy útil para valorar la invasión al estroma cervical, puede usarse para diferenciar tumor de detritus o coágulos en el canal endocervical
 - **III** (extensión más allá del miometrio) puede apreciarse pérdida de la hipointensidad de la serosa, infiltración de la grasa parametrial o bien imagen de masa ovárica por contiguidad o metastásica (IIIA) o infiltración de la pared vaginal (IIIB).
 - **IIIC** se caracteriza por adenopatías afectas pélvicas o paraaórticas. Se considera patológico un ganglio con diámetro transversal superior a 1 cm (tener en cuenta que puede haber ganglios paraaórticos sin afectación de ganglios pélvicos).
 - **IV** se puede observar invasión vesical o rectal (IVA) como una interrupción de sus paredes especialmente en los planos sagitales en T2 y, sobre todo, tras la administración de contraste con supresión grasa
- La administración de contraste con supresión grasa es muy útil para detectar infiltraciones incipientes. El uso de contraste es también de alto valor en el diagnóstico de metástasis omentales e implantes peritoneales (IVB).

TESTS RADIOGRAFICOS EN ESTUDIO DE EXTENSION PREOPERATORIO

- Rx simple de tórax
- ETV, que ya debe estar realizada con la valoración correcta, en el estudio de la hemorragia uterina anormal, pre o postmenopáusica
- RNM pélvica, en el caso de duda de afectación cervical o profundidad de invasión
- TAC abdómino pélvico
- Rastreo óseo
- Densitometría ósea, en caso de duda del rastreo

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA OMS DE LOS TUMORES DEL CUERPO UTERINO (Tavassoli and Devilee, 2003)

1. TUMORES ESPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS

1.1. *Carcinoma endometrial*

1.1.1. Adenocarcinoma endometriode	8380/3
1.1.1.1. Variante con diferenciación escamosa	8570/3
1.1.1.2. Variante vellosoglandular	8262/3
1.1.1.3. Variante secretora	8382/3
1.1.1.4. Variante de células ciliadas	8383/3
1.1.2. Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
1.1.3. Adenocarcinoma seroso	8441/3
1.1.4. Adenocarcinoma de células claras	8310/3
1.1.5. Adenocarcinoma mixto (<i>"mixed cell"</i>)	8323/3
1.1.6. Carcinoma de células escamosas	8070/3
1.2. Carcinoma de células transicionales	8120/3
1.3. Carcinoma de células pequeñas	8041/3
1.4. Carcinoma indiferenciado	8020/3

1.5. Otros

1.5.1. *Hiperplasia endometrial*

1.5.1.1. Hiperplasia no atípica
1.5.1.1.1. Simple
1.5.1.1.2. Compleja (adenomatosa)
1.5.1.2. Hiperplasia atípica
1.5.1.2.1. Simple
1.5.1.2.2. Compleja

1.5.2. *Pólipo endometrial*

1.5.3. *Lesiones relacionadas con tamoxifeno*

2. TUMORES MESENQUIMALES

2.1. *Tumores del estroma endometrial y relacionados*

2.1.1. Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado	8931/3
2.1.2. Nódulo del estroma endometrial	8930/0
2.1.3. Sarcoma endometrial indiferenciado	8930/3

2.2. *Tumores del músculo liso*

2.2.1. Leiomioma	8890/3
2.2.1.1. Variante epiteliode	8891/3
2.2.1.2. Variante mixoide	8896/3
2.2.2. Tumor muscular liso de incierto potencial maligno	8897/1
2.2.3. Leiomioma sin ulterior especificación	8890/0
2.2.3.1. Variantes histológicas	
2.2.3.1.1. Variante mitóticamente activa	
2.2.3.1.2. Variante celular	8892/0
2.2.3.1.3. Variante celular hemorrágica	
2.2.3.1.4. Variante epiteliode	8891/0
2.2.3.1.5. Variante mixoide	8896/0
2.2.3.1.5.1. Variante atípica	8893/0

2.2.3.1.5.2.	Variante lipoleiomioma	8890/0
2.2.3.2.	Variantes del patrón de crecimiento	
2.2.3.2.1.	Leiomiomatosis difusa	8890/1
2.2.3.2.2.	Leiomioma disecante	
2.2.3.2.3.	Leiomiomatosis intravenosa	8890/1
2.2.3.2.4.	Leiomioma metastatizante	8898/1
2.3.	<i>Tumores mesenquimales misceláneos</i>	
2.3.1.	Tumor mixto del estroma endometrial y del músculo liso	
2.3.2.	Tumor perivascular de células epitelioides	
2.3.3.	Tumor adenomatoide	9054/0
2.3.4.	Otros tumores mesenquimales malignos	
2.3.5.	Otros tumores mesenquimales benignos	
3.	<i>TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES</i>	
3.1.	Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno; carcinoma meta-plásico)	8980/3
3.2.	Adenosarcoma	8933/3
3.3.	Carcinofibroma	8934/3
3.4.	Adenofibroma	9013/0
3.5.	Adenomioma	8932/0
3.5.1.	Variante polipoide atípica	8932/0
4.	<i>ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL</i>	
4.1.	<i>Neoplasias trofoblásticas</i>	
4.1.1.	Coriocarcinoma	9100/3
4.1.2.	Tumor trofoblástico del lugar placentario	9104/1
4.1.3.	Tumor trofoblástico epitelioides	9105/3
4.2.	<i>Embarazos molares</i>	
4.2.1.	Mola hidatiforme	9100/0
4.2.1.1.	Completa	9100/0
4.2.1.2.	Parcial	9103/0
4.2.1.3.	Invasora	9100/1
4.2.1.4.	Metastática	9100/1
4.3.	<i>Lesiones trofoblásticas no neoplásicas y no molares</i>	
4.3.1.	Nódulo y placa del sitio placentario	
4.3.2.	Sitio placentario exagerado	
5.	<i>TUMORES MISCELANEOS</i>	
5.1.	Tumores análogos a los de los cordones sexuales	
5.1.1.	Tumores neuroectodermicos	
5.2.	Paraganglioma melanótico	
5.3.	Tumores de células germinales	
5.4.	Otros	
6.	<i>TUMORES LINFATICOS Y HEMATOPOYETICOS</i>	
6.1.	Linfoma maligno (especificando el tipo)	
6.2.	Leucemia (especificando el tipo)	
	<i>TUMORES SECUNDARIOS.</i>	

CRITERIOS DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS

VARIEDADES ANATOMOPATOLOGICAS DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

- ***Adenocarcinoma endometrioide:***
 - **Variedad con diferenciación escamosa**
 - **Variedad veloso glandular**
 - **Variedad secretora**
 - **Variedad ciliada**
- ***Adenocarcinoma mucinoso***
- ***Adenocarcinoma seroso***
- ***Carcinoma de células claras***

- Espectro de diferenciación histológica que va desde formas bien diferenciadas difícilmente distinguibles de la hiperplasia compleja atípica hasta tumores que pueden ser confundidos no sólo con carcinomas indiferenciados sino también con varios sarcomas
- Presencia de, al menos, algunas estructuras glandulares o vellosas glandulares (*"villoglandulars"*) tapizadas por un epitelio pseudo estratificado de células columnares que tienen su eje mayor dispuesto perpendicularmente con respecto a la membrana basal y núcleos elongados que están polarizados en la misma dirección.
 - el tumor se considera como menos diferenciado arquitecturalmente, conforme disminuyen las estructuras glandulares y aumentan proporcionalmente los nidos sólidos y las trabéculas.
- En el sistema de gradación nuclear sólo se tomarán en consideración las células que forman parte de las glándulas
 - las células que se encuentran en nidos sólidos o formando parte de mórulas o estructuras escamosas NO aumentan el grado tumoral
 - la presencia de núcleos bizarros eleva el grado en una unidad (por ejemplo, de uno a dos o de dos a tres)
 - debe tomarse en consideración que la presencia de núcleos bizarros (aun cuando se trate de un tumor predominantemente glandular) puede indicar diferenciación serosa o de células claras más que endometriode

Variedad con diferenciación escamosa

73

- Entre el 20 y el 50% de los adenocarcinomas endometrioides contienen cantidades variables de epitelio neoplásico con diferenciación escamosa
- los elementos morulares o escamosos no deben ser considerados como parte del componente *sólido* que incrementa el grado de un carcinoma endometrioide.

Variedad vellosoglandular

- la segunda en frecuencia
- se encuentra formando parte de un carcinoma endometrioide de bajo grado, aun cuando no es frecuente que llegue a constituir la totalidad del tumor
- Histológicamente, se observan numerosas frondas vellosas con un fino sostén vasculo-conectivo que están revestidas por un epitelio prismático pseudoestratificado perpendicular a la membrana basal
 - Estos hallazgos contrastan con la arquitectura papilar más compleja y el alto grado nuclear de los carcinomas serosos o de células claras cuando crecen con un patrón papilar.

73

Variedad secretora

- Ocasionalmente, los adenocarcinomas endometrioides están constituidos por glándulas tapizadas por un epitelio que contiene voluminosas vacuolas de glucógeno (usualmente en posición subnuclear) que se asemejan a las del endometrio secretor inicial.
 - Estos tumores tienen mínima atipia nuclear y es posible diagnosticarlos como adenocarcinomas solo en virtud de un patrón confluyente, cribiforme o vellosa glandular
 - Este tipo de patrón arquitectural puede ocupar toda la lesión tumoral o bien puede coexistir con un patrón endometrioides convencional.

Variedad ciliada

- En muchos adenocarcinomas endometrioides pueden observarse células ciliadas
- Sin embargo, el diagnóstico de esta variedad ciliada solo se aplica cuando la mayoría de las glándulas malignas están tapizadas por células con cilios en su porción apical

- Por definición sólo deben considerarse como tales, aquellos que contienen *mucina intracito-plasmática*, ya que el adenocarcinoma endometriode y el de células claras pueden presentar grandes cantidades de mucina intraluminal (extracelular).
- La presencia de mucina intracitoplasmática se aprecia casi siempre con hematoxilina eosina. En caso de dudas puede recurrirse a cualquier técnica histoquímica convencional para mucinas.
- Algunos carcinomas mucinosos tienen un patrón microglandular (que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la hiperplasia microglandular de endocervix) y, mas raramente, pueden mostrar diferenciación intestinal con presencia de células caliciformes
- Teóricamente, a los adenocarcinomas mucinosos se les asigna grado del mismo modo que a los endometrioides, pero, en la práctica, casi todos ellos son de grado I.

- El adenocarcinoma seroso está usualmente caracterizado (aunque no siempre) por una arquitectura papilar
 - Las papilas tienen gruesos tallos fibrovasculares cubiertos por estructuras micropapilares secundarias e, incluso, terciarias con considerable exfoliación celular
 - Generalmente, las células y los núcleos, en lugar de columnares, son redondeados y carecen de una orientación perpendicular con respecto a la membrana basal.
 - Típicamente, los núcleos son indiferenciados y suelen estar localizados en posición apical presentando “*grandes macronucleolos*” intensamente eosinofílicos
 - Frecuentemente se observan mitosis y células atípicas, bizarras y multinucleadas
- Pueden existir nidos sólidos y focos de necrosis
- Los cuerpos de psamoma se encuentran en el treinta por ciento de los casos.
- Cuando el tumor crece según un patrón glandular, los conductos son de arquitectura compleja y laberíntica
- El carcinoma seroso se considera un carcinoma de **alto grado** y no se aplican los criterios de gradación de los adenocarcinomas de endometrio de tipo I
- El adenocarcinoma seroso de endometrio puede estar precedido por el **carcinoma seroso endometrial intraepitelial** (“*carcinoma endometrial in situ*”, “*carcinoma seroso superficial*”).
 - sustitución del epitelio endometrial superficial y glandular (a menudo atrófico) por células de hábito maligno que se asemejan a aquellas del carcinoma seroso invasor
 - Se ha observado la coexistencia de esta lesión con el carcinoma seroso invasor y con el adenocarcinoma de células claras
 - puede estar asociado a diseminación extrauterina hacia la cavidad peritoneal.

- Histológicamente, está caracterizado por la presencia de células claras cargadas de glucógeno con forma de *"tachuela"* que se proyectan individualmente hacia las luces y hacia los espacios papilares
 - El adenocarcinoma de células claras, a diferencia del adenocarcinoma endometrioide secretor (rico en glucógeno), tiene grandes núcleos altamente pleomorfos con forma bizarra y multinucleación en muchos casos
 - Arquitecturalmente, pueden ser *tubulares, papilares, túbulo-quísticos o sólidos* y, muy frecuentemente, constan de una mezcla de dos o más de estos patrones.
 - Raramente se observan cuerpos de psamoma.
 - Ocasionalmente, las células tumorales tienen un citoplasma granular eosinofílico (oncocítico).
- El adenocarcinoma de células claras puede estar asociado al carcinoma seroso endometrial intraepitelial y el endometrio benigno asociado generalmente es atrófico.
- ***El adenocarcinoma endometrial de células claras es un carcinoma de alto grado*** y, en su catalogación, no se emplean los esquemas tradicionales.

INFORME ANATOMOPATOLÓGICO PARA PIEZAS DE HISTERECTOMÍA POR ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

Nombre y apellidos:	
Fecha de intervención:	78
DESCRIPCIÓN MACROSCOPICA	
Medida del utero (m.m.):XX	
Localización de la lesión neoplásica:	
Fúndica. ; corporal. ; cornual. ; istmica. ; lateralidad.	
Tamaño tumoral (m.m.).	
Hiperplasia de endometrio asociada. y tipo.	
Tipo histológico. Grado.	

ESTUDIO DEL MIOMETRIO		
Profundidad de infiltración (mm)		
Miometrio corporal	Embolización vascular	
	Embolización linfática	
Afectación de serosa (s/n)		

ESTUDIO DEL CERVIX		
Infiltración intersticial (s/n)		
Miometrio cervix	Embolización vascular	
	Embolización linfática	
Afectación intraepitelial (s/n)		
Afectación vaginal		

ESTUDIO DE PARAMETRIOS		
Derecho	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	
Izquierdo	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	

GANGLIOS	Nº de extirpados	Nº de afectos
Iliacos comunes derechos		
Iliacos comunes izquierdos		
Iliacos ext. Derechos interilíacos		
Iliacos ext. Izquierdos. Interilíacos		
Obturadores derechos		
Obturadores izquierdos		

ESTUDIO DE ANEXOS		
Ovario derecho	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	
Ovario izquierdo	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	
Trompa derecha	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	
Trompa izquierda	Afectación intersticial	
	Afectación vasculo linfática	

MARCADORES	
Receptores estrogenicos	
Receptores progesterona	
P53	
Her2/neu	
Fraccion de crecimiento (Ki67)	

DIAGNOSTICO

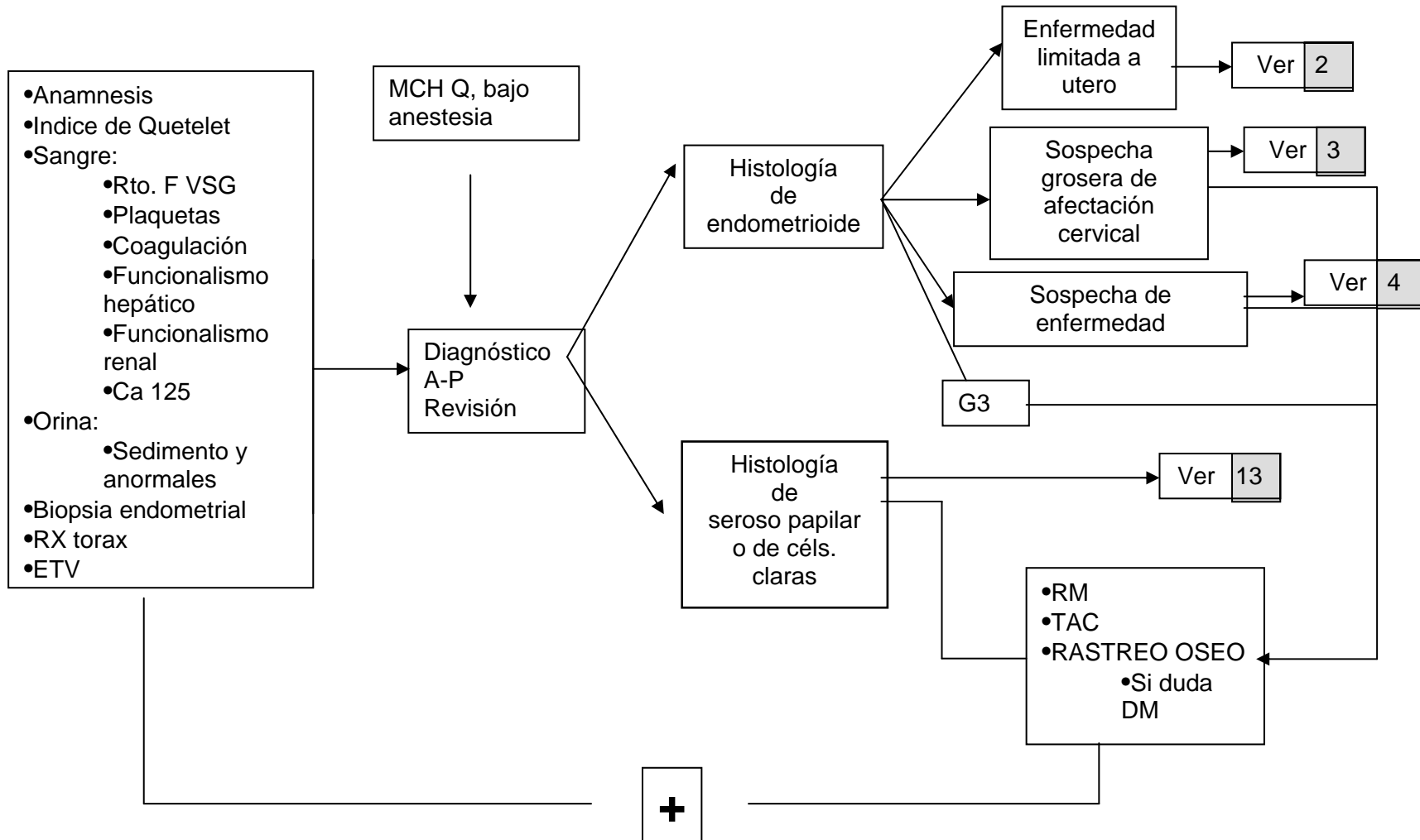
CITOLOGÍA PERITONEAL

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

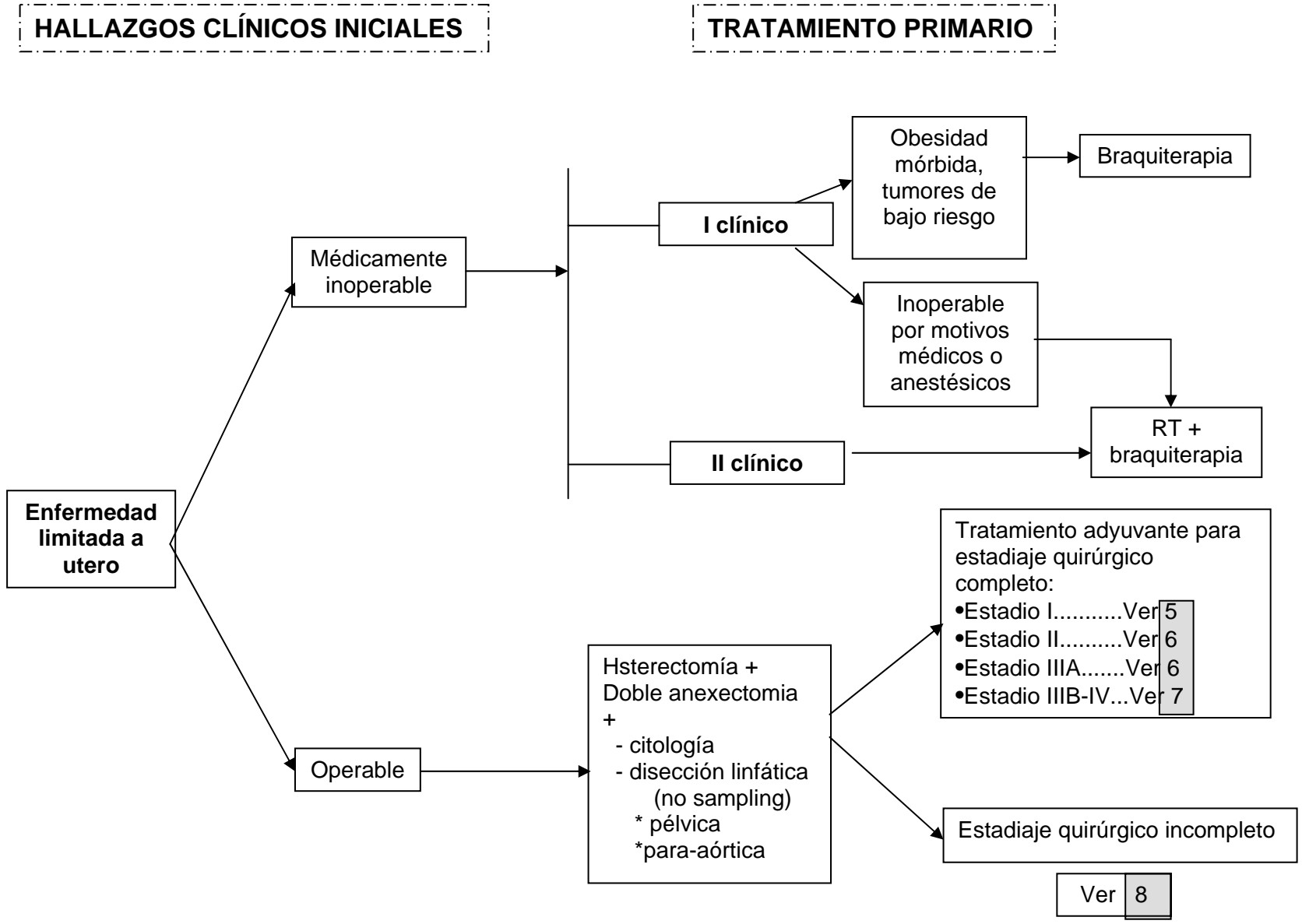
Esquemas de actuación
Fundación IVO
2007

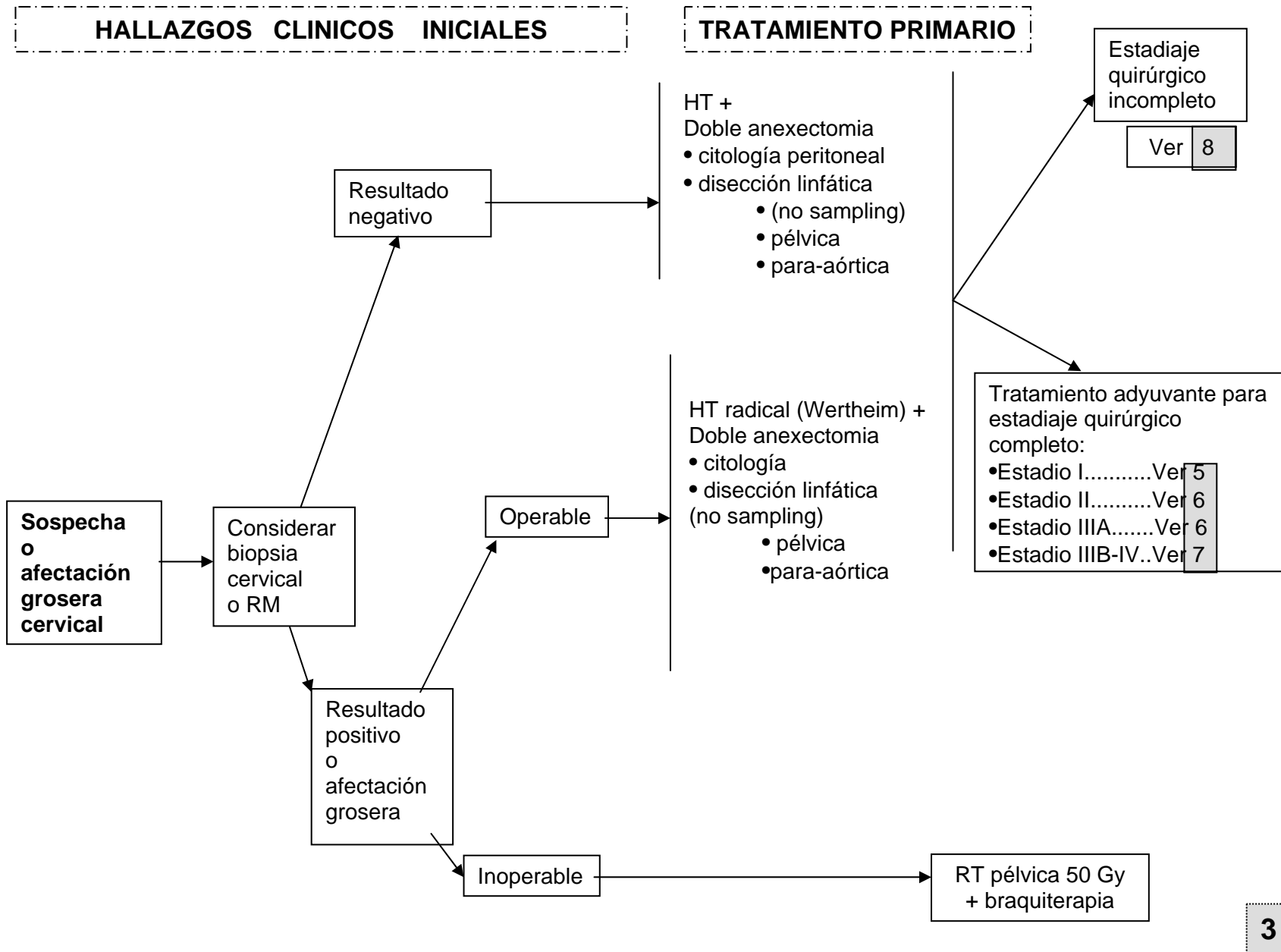
EVALUACION INICIAL

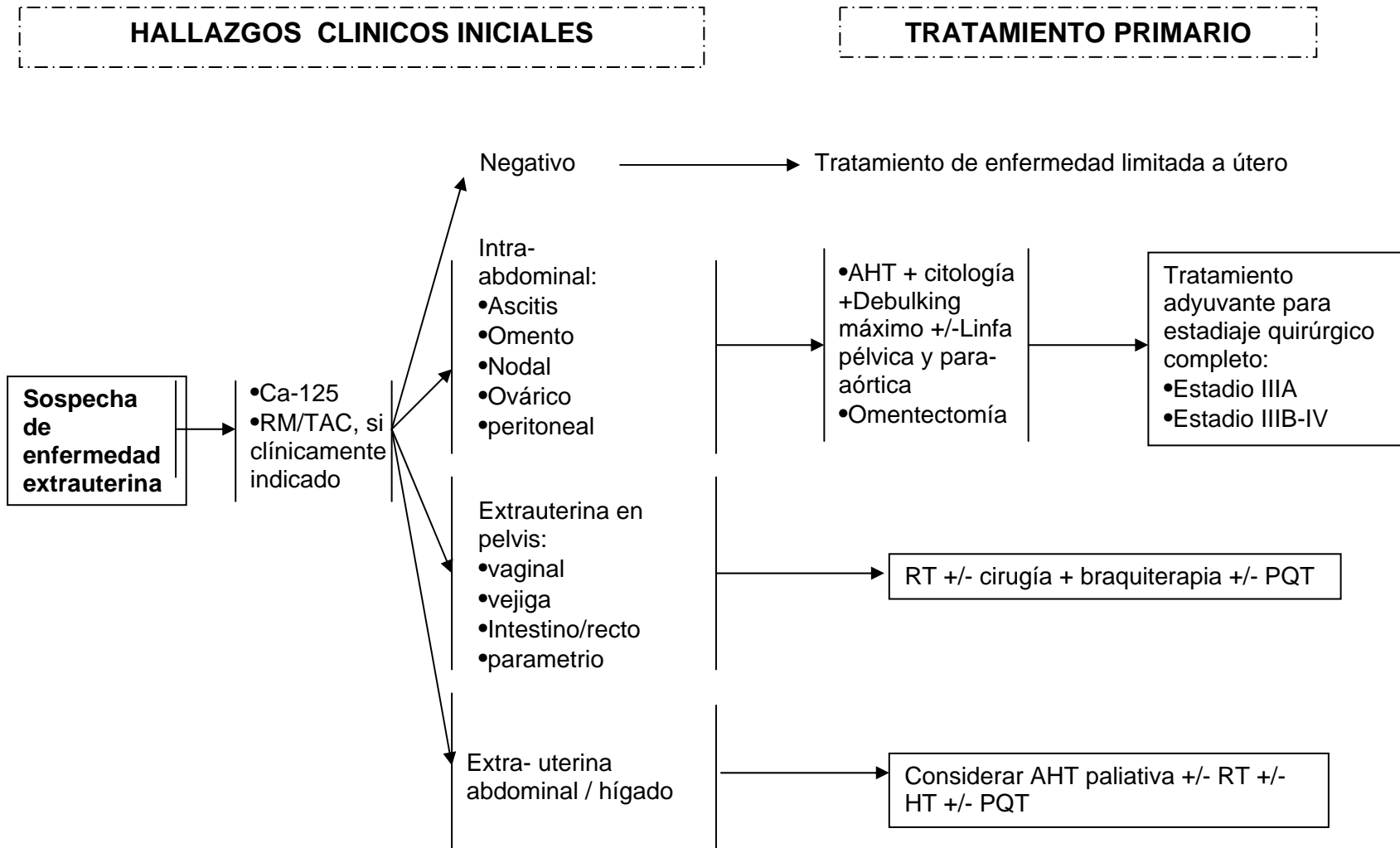
HALLAZGOS CLINICOS INICIALES



MCH Q bajo anestesia, valorará afectación cervical y condiciones de operabilidad
 ETV y RM diagnosticará profundidad de invasión miometrial

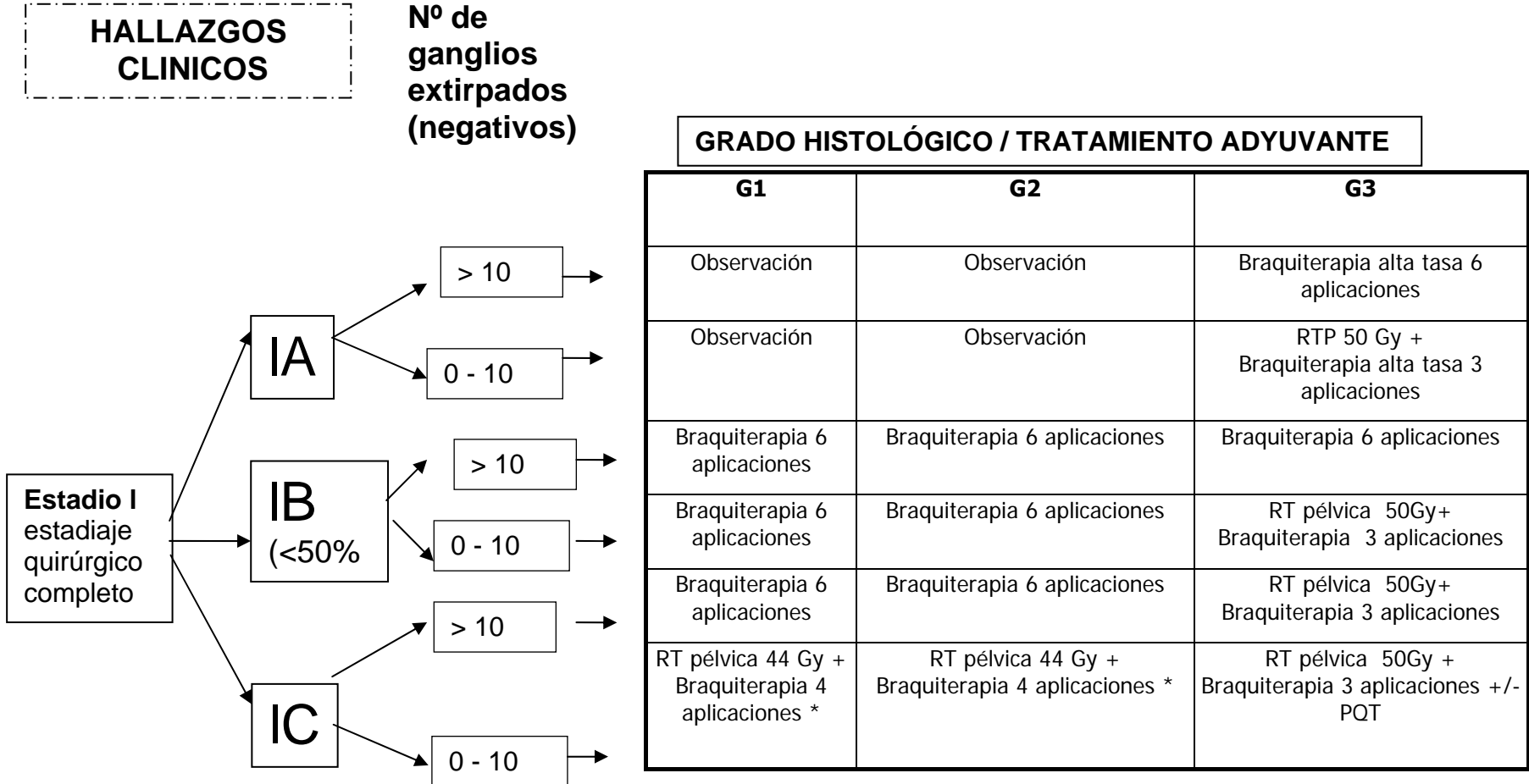






TRATAMIENTO ADYUVANTE

(los tratamientos adyuvantes se realizan en base a los hallazgos patológicos)



- * En pacientes IC G1-2 con alto riesgo de complicaciones a RT pélvica (obesidad, múltiples cirugías abdominales previas, edad avanzada) se puede proponer Braquiterapia vaginal exclusiva
- La invasión vascular o linfática se considera de alto riesgo por lo que se indica RT pelvis 50Gy + Braquiterapia 3 aplicaciones en cualquier estadio

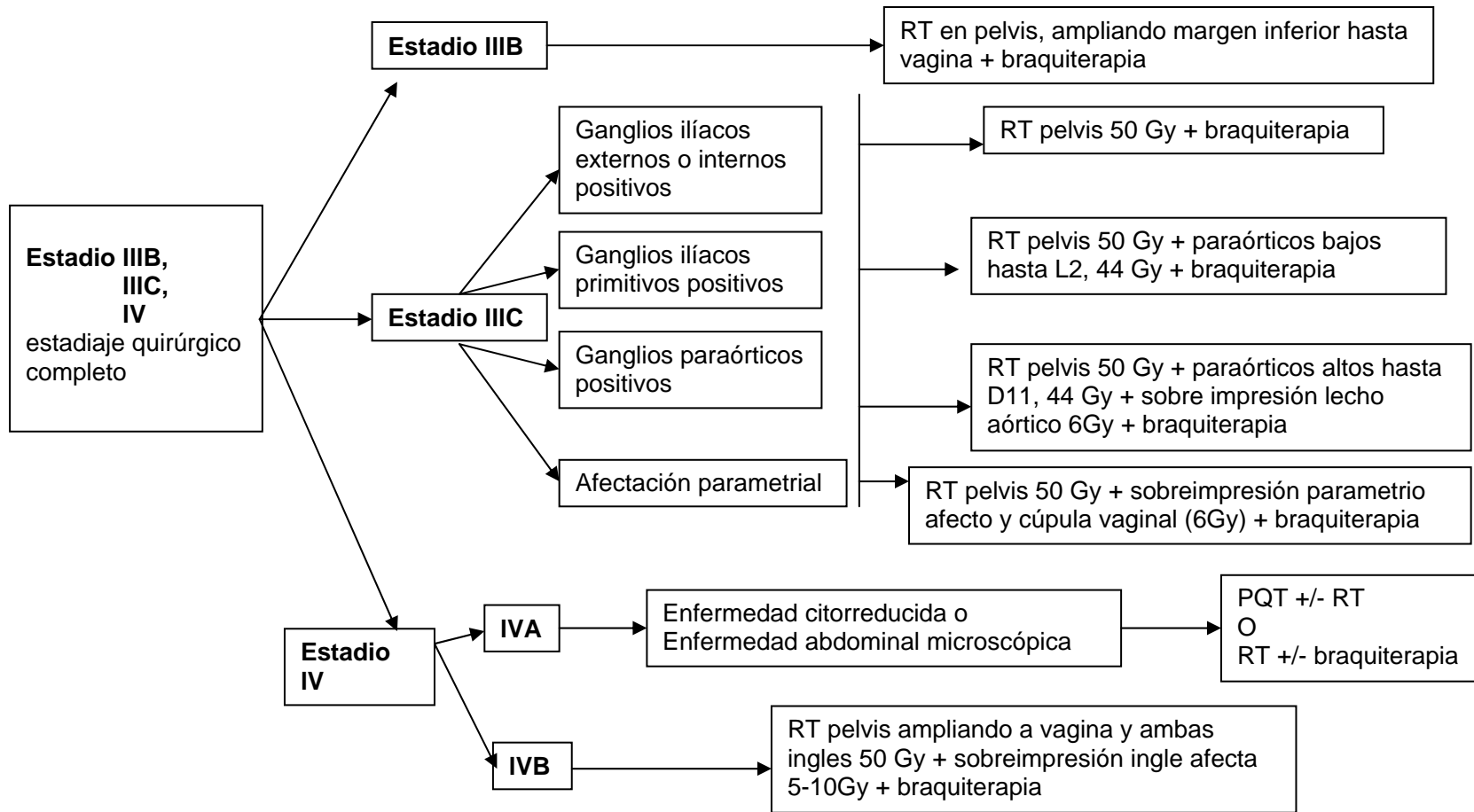
TRATAMIENTO ADYUVANTE

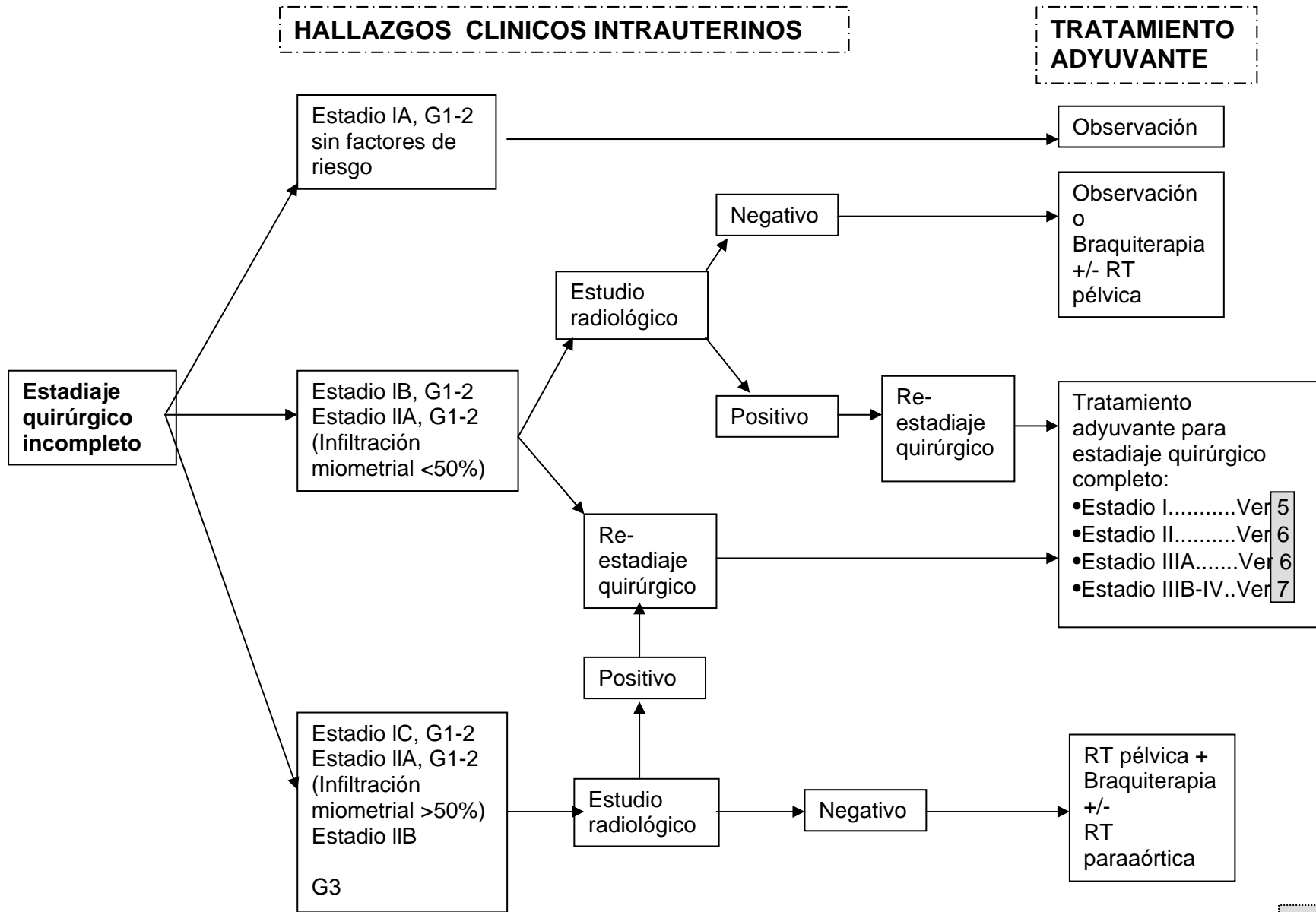
	Estadio	Nº ganglios extirpados (negativos)	GRADO HISTOLÓGICO		
			G1	G2	G3
Tto adyuvante para estadiaje quirúrgico completo: ESTADIO II	IIA (oculto)	> 10	BT vaginal exclusiva 6 aplicaciones	BT vaginal exclusiva 6 aplicaciones	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones
		0 – 10	RT pelvis 44 Gy + BT 4 aplicaciones *	RT pelvis 44 Gy + BT 4 aplicaciones *	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones +/- QT
	IIB	> 10	RT pelvis 44 Gy + BT 4 aplicaciones *	RT pelvis 44 Gy + BT 4 aplicaciones *	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones +/- QT
		0 – 10	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones	RT pelvis 50 Gy + BT 3 aplicaciones +/- QT
Tto adyuvante para estadiaje quirúrgico completo: ESTADIO IIIA	Sólo citología peritoneal positiva	Si < 50 % miometrio afecto	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones o BT vaginal exclusiva 6 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones o BT vaginal exclusiva 6 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones +/- QT
		Si > 50 % miometrio afecto	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones +/- QT
	Cualquier otro IIIA (anexo positivo o enfermedad peritoneal)		RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones	RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones +/- QT

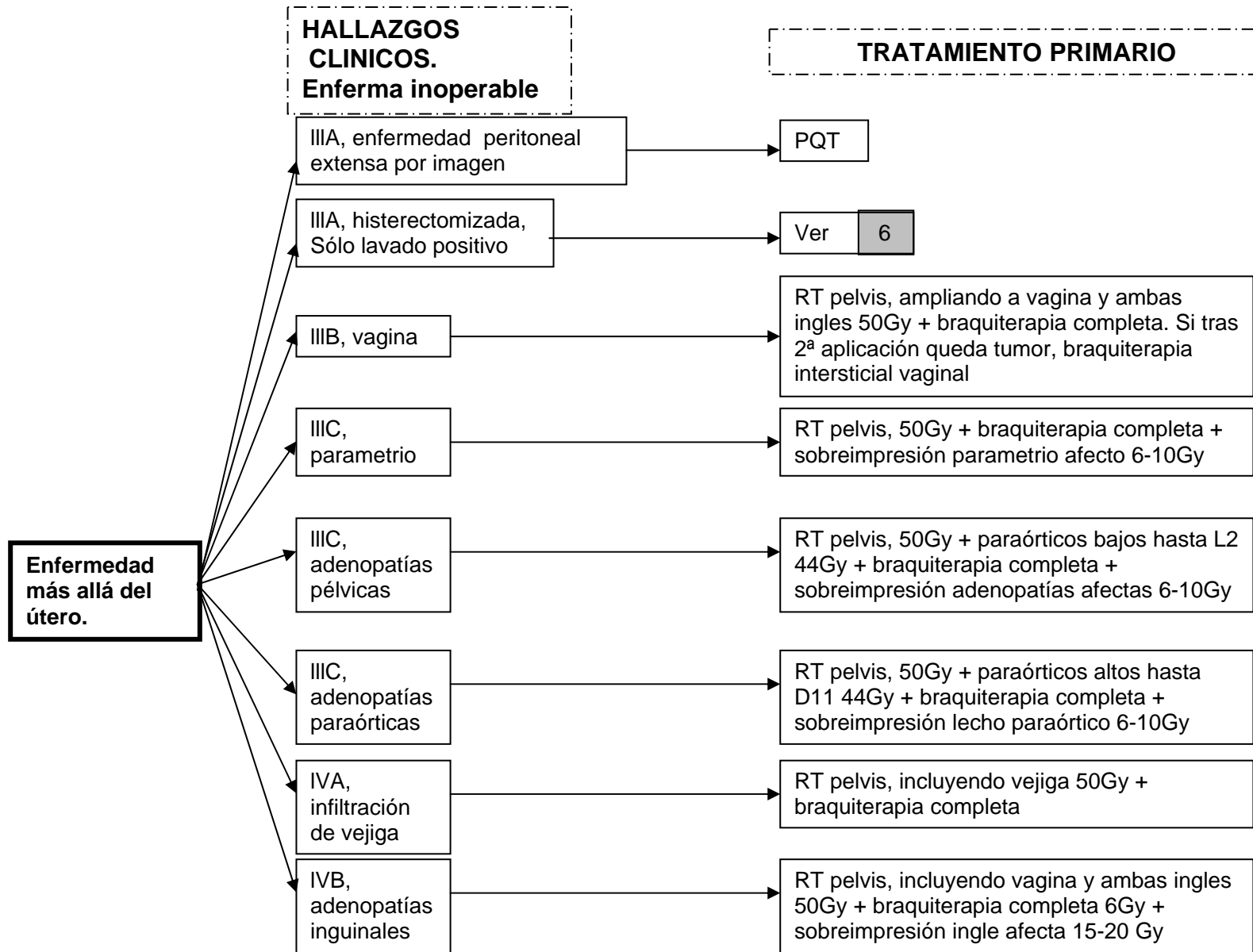
El **carcinoma seroso papilar o de células claras** en cualquier estadio tras cirugía completa se tratará con RT abdomino-pélvica + BT 3 aplicaciones +/- QT. En estadio IA se planteará la opción de RT pélvica 50 Gy + BT 3 aplicaciones

HALLAZGOS CLINICOS

**GRADO HISTOLÓGICO /
TRATAMIENTO ADYUVANTE
G1, G2, G3**

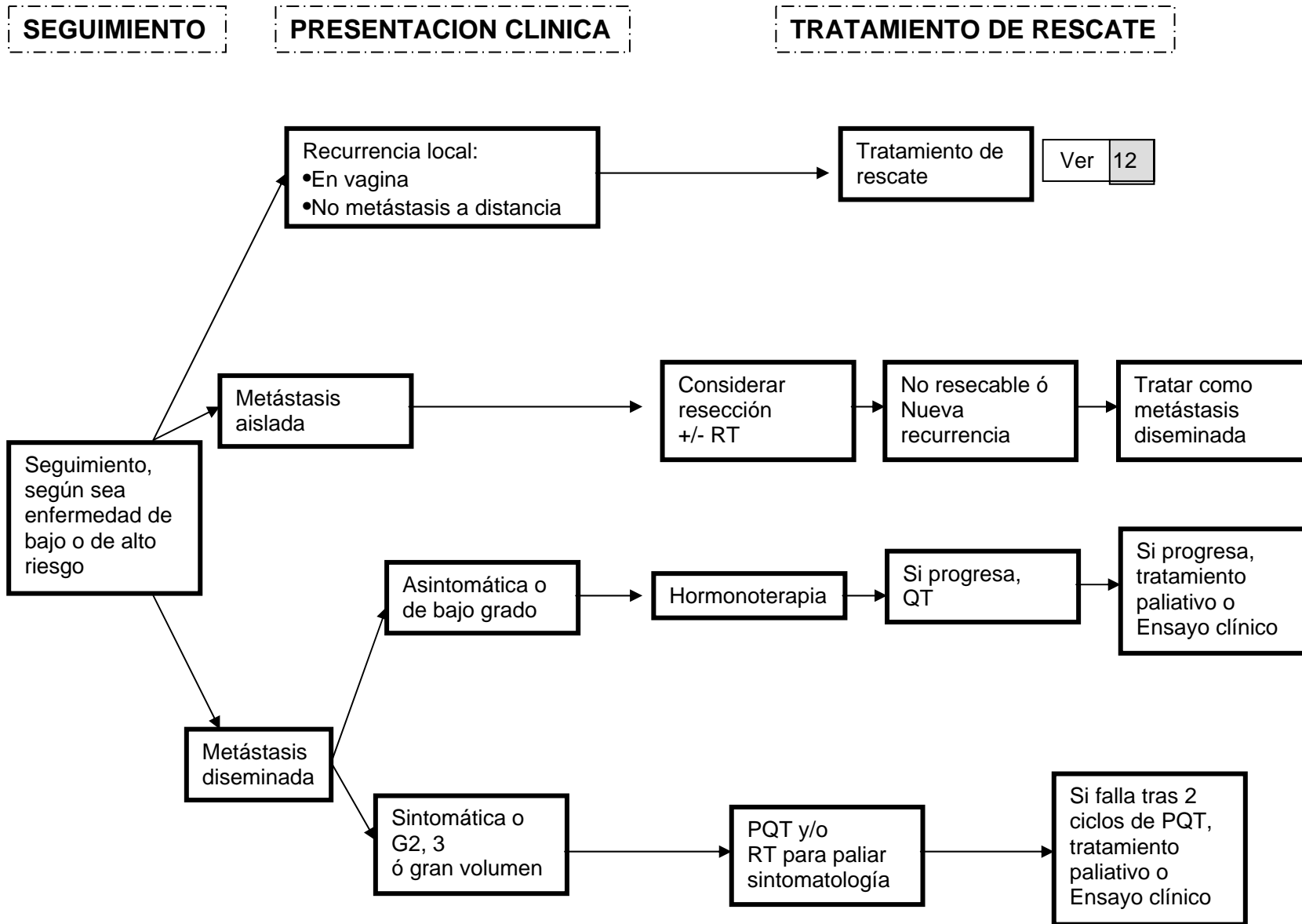


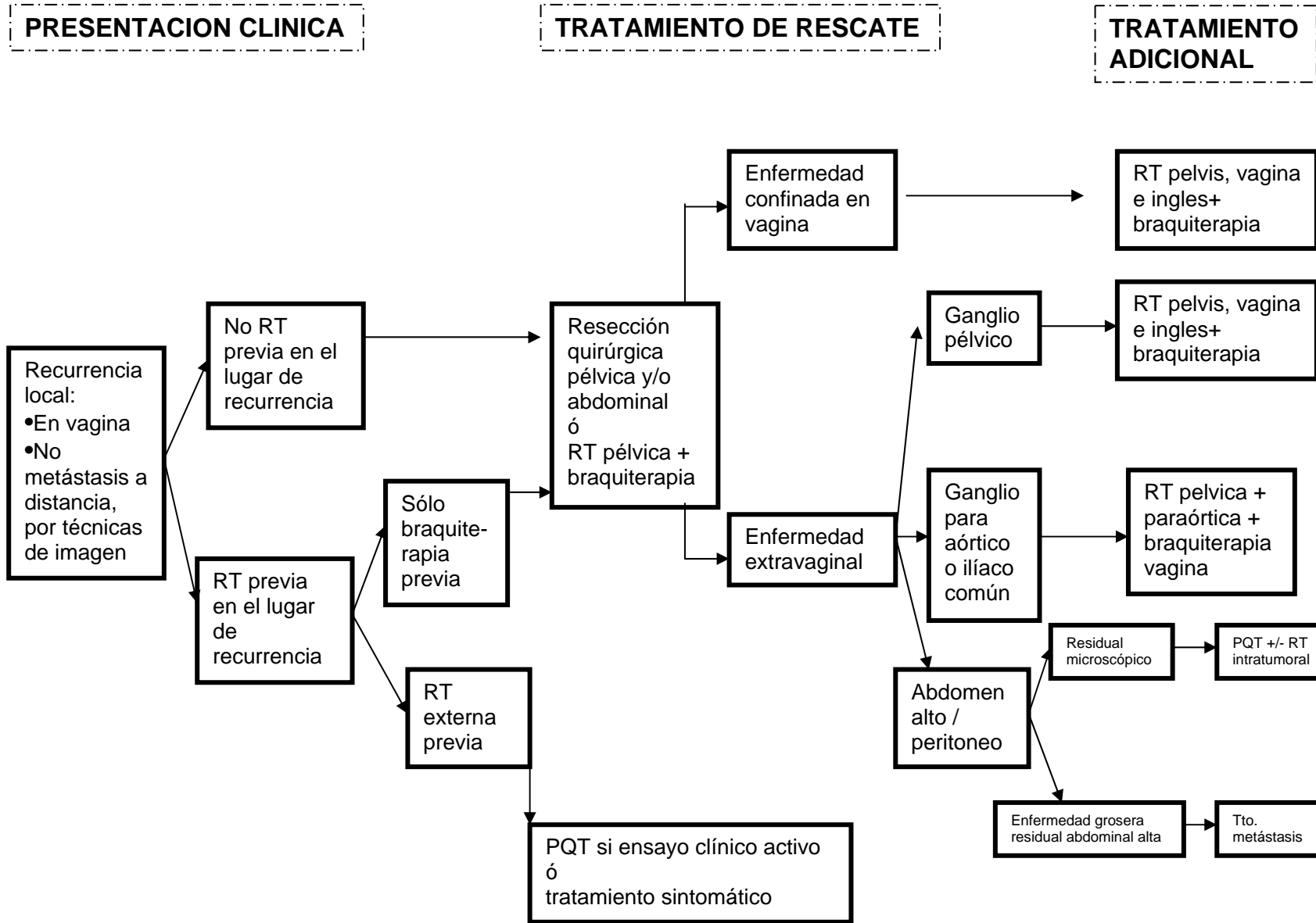




SEGUIMIENTO

	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
VISITAS: <ul style="list-style-type: none"> • c/3 meses • c/6 meses • c/año 	Primer año 2º año A partir del 3º año	1º y 2º año 3º año A partir del 4º año
EXPLORACIÓN FÍSICA	En cada visita	En cada visita
ANALÍTICA: <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, bioquímica, funcionalismo hepático y renal • Ca 125 	<ul style="list-style-type: none"> • En cada visita • En cada visita, si estuvo aumentado preoperatorio. Anual, si no estuvo aumentado en preoperatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • En cada visita • En cada visita
COLPOCITOLOGÍA	C/12 meses, 3 años	C/6 meses, 3 años C/12 meses, a partir del 4º año
TEST DE IMAGEN: <ul style="list-style-type: none"> • TAC abdomino-pélvico • Siempre, en: • sintomáticas • alteraciones CA125 y/o analítica • alteración citológica y/o • examen físico anormal o no satisfactorio 	RM tóraco-abdomino-pélvica Ecografía transvaginal y/o RM pélvica	Anual, durante 3 años; Cada 6 meses, si afectación ganglionar previa, RM tóraco-abdomino-pélvica Ecografía transvaginal y/o RM pélvica

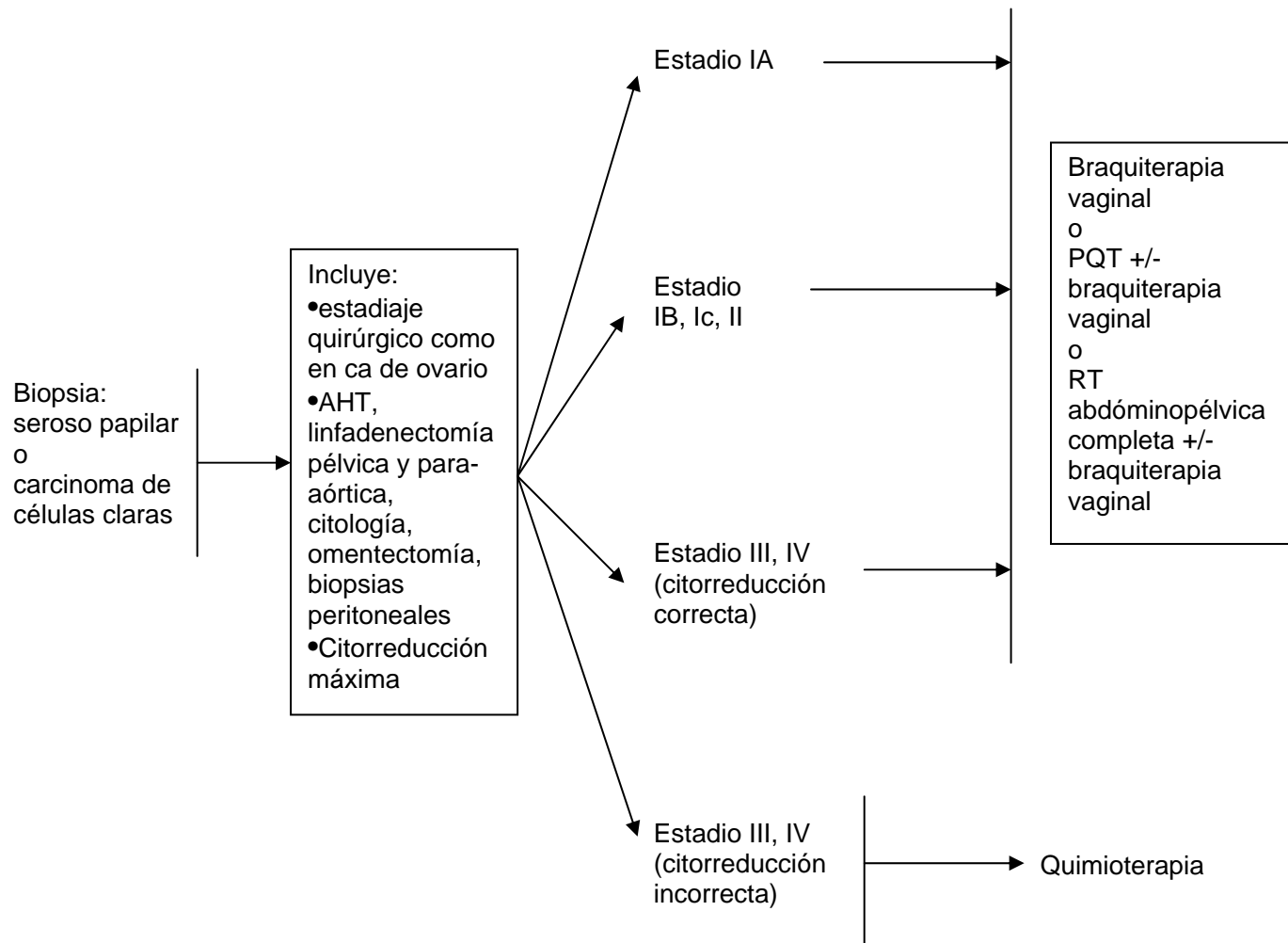




SEROSO PAPILAR O CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DE ENDOMETRIO

TRATAMIENTO PRIMARIO

TRATAMIENTO ADYUVANTE



BIBLIOGRAFÍA

- 1** Cancer Statistics. CA a Cancer Journal for Clinicians. 1996; vol 46, 1
- 2** García E, Montesinos M, Jonguitud A. Neoplasias primarias múltiples en 3332 pacientes con cáncer ginecológico. Prog Obstet Ginecol 1997, 40:559-566
- 3** Podratz et al., 1998
- 4** Parkin,DM. Pisani, P. Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993;54:594
- 5** Kurman,R.Blaustein´s pathology of the genital tract. Berlin:Springer-Verlag,1994
- 6** Cancer Statistics American Cancer Society 2005
- 7** Cancer Statistics American Cancer Society, 2004
- 8** Bokhman, JV. Two pathologic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15:10-7
- 9** Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S: A case control study of endometrial cancer after antipsychotic exposure in premenopausal women. Oncology 2003, 64:116-123
- 10** Burke, TW. Tortolero-Luna, G. Malpica,A.et al. Endometrial Hyperplasia and endometrial cancer. Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23:411-56
- 11** A.Poveda, E. García, J. López Torrecilla; Cáncer de endometrio. Tratado de Oncología Médica
- 12** Lynch, HT. Smyrk, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome).An updated review. Cancer 1996; 78:1149-67
- 13** Sandles, LG. Shulman, LP. Eltas, S. et al.Endometrial adenocarcinoma; genetic analysis suggesting heritable site-specificuterine cancer. Gynecol Oncol 1992;47:167-71
- 14** Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis and treatment. Semin Oncol 1997;24:140-150.
- 15** Mendelson E.B., Böhm-Velez M. Transvaginal sonography of pelvic neoplasms. Radiol. Clin. N. Am. 1992. 30-4:703-734.
- 16** Morales F.J., Dualde D., Marinaro A. Valor de la ecografía vaginal en el diagnóstico de la metrorragia postmenopáusica. Radiología. 1998. 40-4: 255-362.
- 17** Karlson B., Granberg S., Hellberg P., Wikland M. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with menopausal bleeding. J. Ultrasound Med. 1994. 13:757-762.
- 18** Frei K.A.; Kinkel K.. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. J. Magn. Reson. Imaging. 2001 13 (6): 850-5.
- 19** ASCO Special Article 2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology, vol 19 issue 6 (marc) 2001: 1865-1878
- 19** ASCO Special Article 2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology, vol 19 issue 6 (marc) 2001: 1865-1878
- 20** Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Witliff JL. Practice guidelines and recommendations for the use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds Tumor: markers physiology, pathology, technology and clinical applications. Chicago:AACC Press, 2002:33-63
- 21** European Group for Tumor Markers (EGTM). Consensus recommendation. Anticancer Res 1999; 19:2785-820. <http://egtm.web.uni-muenchen.de/index2.html> (Accesse May 2002).
- 22** Kerbrat P, Lhommé C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N et al. Standards Options adn Recommendations : ovarian cancer. Electronic J Oncol 2001 ;1 :32-42. <http://www.elecjoncol.org> (Accessed May 2002).
- 23** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ tumours 1998 SIGN Edimburg.
- 24** Association of Clinical Biochemists in Ireland. Guidelines for the use of tumor markers, 1999. <http://www.iol.ie/deskenny/acbi.html>.
- 25** European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. Ann Oncol 2001; 12:1205-7.
- 26** Yarbro JW, page DL, Fielding LP, Patridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer pronostic farctors consensus conference. Cancer 1999;86:2436-2446.

- 27** Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
- 28** Nonogaky H, Fujii S, Konoshi I, Nanbu Y, Kobayashi F, Mori T. Serial changes of serum Ca125 levels during menstrual cycles. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 17:369-378.
- 29** Muyldermans M, Cornillie FJ, Koninckx PR. Ca125 and endometriosis. *Hum Reprod Update* 1995;1:173-187.
- 30** Sari R, Buyukberber S, Sevinc A, Ates M, Balat O Hascalik S, Turk M. The effects of abdominal and bimanual pelvic examination and transvaginal ultrasonography on serum Ca125 levels. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27 (1):69-71.
- 31** Kurihara T. Determination of a normal level of serum Ca125 in postmenopausal women as a tool for reproductive evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69(3):192-196.
- 32** Sato K, Mizuuchi H, Mori Y, Okamura N, Kudo R. Usefulness of Ca125 on the diagnosis of lymph node metastasis in postmenopausal uterine endometrial carcinoma. *Nippon Sanka Fijinka Gakkai Zasshi*,1994;46 (4):331
- 33** Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI. Value of preoperative Ca125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997 Sep; 90(3):441-7.
- 34** Dotters DJ. Preoperative Ca125 in endometrial cancer: is it useful?. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(6):1328-34.
- 35** Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; Aug 50 (8):585-90
- 36** Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Nomura E, Takeda M Okamoto K, Yamada H, Yamamoto R, Fujimoto S. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 May; 81(5):458-65.
- 37** Hsich CH, Gang Chien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang Sy. Can a preoperative Ca125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?. *Gynecol Oncol* 2002 Jul;86 (1):28-33.
- 38** Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; Aug 50 (8):585-90.
- 39** Alcazar JL. Comparative study of transvaginal ultrasonography and Ca125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14 (3):210-214.
- 40** Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S. Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. *Gynecol and Obst Inves* 2000;50:127-132.
- 41** Reedoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Lvenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5
- 42** Crum, Ch. P.; Duska, L.R.; Lee, K.R.; and Mutter, G.L.: Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of the endometrium. In Crum, Ch. P. and Lee, K. R. (Eds.). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier Saunders. Philadelphia. pp 545-610 (2006)
- 43** Ayhan, A.; Taskiran, C.; Yuce, K.; and Kucukali, T.: The prognostic value of nuclear grading of endometrial adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* (2002) 22: 71-74.
- 44** Creasman, W.T.: Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol. Oncol.* (1989) 35: 125-127.
- 45** Zaino, R.J.; Kurman, R.J.; Diana, K.L.; and Morrow, C.P.: The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* (1995) 75: 81-86.
- 46** Taylor, R.R.; Zeller, J.; Lieberman, R.W.; and O'Connor, D.M.: An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* (1999) 74: 3-6.
- 47** Ricci, R.; Komminoth, P.; Bannwart, F.; Torhorst, J.; Wight, E.; Heitz, P.U.; and Caduff, R.F.: PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diag. Mol. Pathol.* (2003) 12: 71-78.
- 48** Berman ML, Lagasse LD, Watring WG ET AL: The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol* 1977; 50:658-64
- 49** Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al: Adenocarcinoma of endometrium: Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29-33

- 50** Cragun JM, Havrilesky Ij, Calingaert B et al: Retrospective análisis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23 :3668-75).
- 51** Chan JK, Cheung MK, Warner K et al Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer A study of 12.333 patients. *Cancer*, 2006, 107: 1823-30
- 52** Kitchener H, Redman CW, Swart AM. Et al. Astec: a study in the treatment of endometrial cancer: a randomized trial of lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101:s21 (abstract)
- 53** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60:2035-2041
- 54** Anderson B, Connor J, Andrews J et al : Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996, 174:1171-9
- 55** Horn LC, Schnurrrbusch U, Bilek K et al. Risk de progression in complex and atypical endometrial hyperplasia : clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14.348-53
- 56** Agorastos T, Vaitis V, Paschopoulos M et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas* 2004; 48: 125-32
- 57** Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K et al. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2005; 118: 239-40
- 58** Vereide AB, Arnes M, Starume B et al. Nuclear morfometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia : a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 526-33
- 59** Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y et al. Treatment of endometrial hyperplasia with a danazol-releasing intrauterine device: a prospective study. *Gynecol Oncol Invest* 2004; 58; 42-8
- 60** Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 yearsof age and younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417
- 61** Tran BN, Connell PP, Waggoner S et al. Characteristicsand outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *AmJ Clin Oncol* 2000; 23:476-480
- 62** Soliman PT, Schmeler KM, Sun Ch C et al. Risk factorsfor youngpremenopausal womenwith endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80
- 63** Ferrandina G, Zannoni GF, Gallota V et al. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma alter full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 215-7
- 64** Morice P, Fourchette V, Sideris L et al. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005; 98:175
- 65** Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B et al Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102:718-25
- 66** Niwa K, Tagami K Lian Z et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005; 112:317-320
- 67** Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka et al. Hormonal therapy for the manegement of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-138
- 68** Boing C Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2006; 46: 25-33
- 69** Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka et al. Hormonal therapy for the manegement of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-138
- 70** Jadoul P, Donnez J Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80:1315-24
- 71** Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patient : evaluation and fertility-preserving treatment, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:132-137
- 72** Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P et al. Phase II trial alternating corses of meggestrol acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:10-14
- 73** Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92: 4-9

- 74** Srkalovic G, Wittliff JL, Schally AV. Detection and partial characterization of receptors for (D-Trp-6)-luteinizing hormone releasing hormone and epidermal growth factor in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:1841-6
- 75** Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR et al. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:47-52
- 76** Burnett AF, Bahador A, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;94:832-4
- 77** Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651-657
- 78** Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:762-764
- 79** Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M et al. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer?. Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97:924-927
- 80** Mariani A, Keeney GL, Aletti G et al: Endometrial carcinoma : paraortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004; 92:833-8
- 81** Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004, 93: 653-8
- 82** Janda M et al. Total laparoscopic versus open surgery for stage I endometrial cancer: The LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trial* 2006 May 4.
- 83** Magriña JF et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:439-41
- 84** Gil-Moreno A et al. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 26-35
- 85** Susini T et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005, 96: 362-7
- 86** Chan JK et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001, 97: 707-11
- 87** Massi G et al. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174:1320-6
- 88** Lelle RJ et al. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994, 4:342-7
- 89** Bloss JD et al. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991, 40:74-7
- 90** Abad L. Et al. Histerectomía Vaginal y Laparoscopica en Cancer de Endometrio. Documentos de Consenso. SEGO. 2002
- 91** Corn BW, Lanciano RM, D'Agostino R, Kiggundu E, Dunton CJ, Purser P, et al.: The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 66:411-6, 1997
- 92** Greven KM, Randall M, Fanning J, Bahktar M, Duray P, Peters A, et al.: Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:529-34, 1990
- 93** Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, et al.: Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 57:13 8-44, 1995
- 94** Kucera H, Vavra N, Weghaupt K: Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 38:99-104, 1990
- 95** Stryker JA, Podczaski E, Kaminski P, Velkley DE: Adjuvant external beam therapy for pathologic stage I and occult stage II endometrial carcinoma. *Cancer* 67:2872-9, 1991

- 96** Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP: Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77:1115-21,1996
- 97** Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
- 98** Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):201-9.
- 99** Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1234-41.
- 100** Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):744-51
- 101** Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):740-3
- 102** Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):389-97.
- 103** Tannehill SP, Petereit DG, Schink JC: Adjuvant high dose rate vaginal cuff brachytherapy for early stage endometrial cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 39:296, 1997
- 104** Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH: Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:373-80, 1997
- 105** Sorbe BG, Smeds AC: Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:305-14, 1990
- 106** Elliot P, Green D, Coates M: The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 4:84, 1994
- 107** Bristow RE, Santillan A, Zahurac ML et al: Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006, 103: 281-287
- 108** Fleming GF, Brunetto VL, Cella D 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; 22:2159-66
- 109** Randal ME, Brunetto VL, Muss H et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin - cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22.
- 110** Thigpen JT; Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17: 1736-44
- 111** Fung-Kee-Fung M et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006-10-03
- 112** Cooper AL y col. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006; 107:71-76
- 113** Bristow RE et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006-10-03
- 114** National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics 2003. Toronto, Canada. 2003
- 115** Reedoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Lvenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5.
- 116** Cherchi PL. The value of serum Ca125 and association Ca125/Ca199 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1999; 20 (4): 315-317.

- 117** Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84:12-6.
- 118** Lo SS, Khoo US, Cheng DK, NG TY, Wong LC, Ngan HY. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 397-400.
- 119** Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed Tomography in Endometrial Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology* 2000;95:692-696.
- 120** Belhocine T, De Barsey C, Hustinx R, Willems-foiard J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J. Nucl Med Mol Imaging* 2002 Sep; 29(9):1132-9.
- 121** Suarez Fernandez JP, Dominguez ML, Maldonado A, Garcia Bernardo L, Pozo MA, Alfonso JM. Aportación de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) al manejo de los tumores malignos de ovario y útero. *Oncología (Barc)*, mayo 2005; vol 28, n 5: 12-25.
- 122** Sheth S., Hamper U.M., Kurman R.J. Thickened endometrium in the postmenopausal woman: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1993. 1987:135-139.
- 123** Morales F.J., Dualde D., Labrador T., Martínez, F., Vidal, P., Gordo, G. Patrones ecográficos del cáncer de endometrio: análisis de 45 casos mediante ecografía endovaginal. *Radiología*. 1996. 38-1: 9-14.
- 124** Hamm B., Kubik-Huch R.A., Fleige B. MR imaging and CT of the female pelvis: radiologic-pathologic correlation. *European Radiology*. 1999. 9-1: 3-15.
- 125** Hirano Y., Kubo K., Hirai Y. Et al. Preliminary experience with gadolinium-enhanced dynamic MR imaging for uterine neoplasms. *Radiographics*. 1992. 12:243-256.
- 126** Ascher S.M.; Reinhold C. Imaging of cancer of endometrium. *Radiol. Clin. North. Am.* 2002; 40(3):563-76.
- 127** Morales Olaya F.J., Dualde D., García E. et al. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. *Eur. J. Radiol.* 1998. 26 (3): 274-279.
- 128** Fernández E., Sentís M., Barrera C., Gervás C., Salvador F., Rivero B. Carcinoma de endometrio: valor de la estadificación prequirúrgica por resonancia magnética. *Radiología*. 2003. 45 (3): 115-123.
- 129** Audet P., Pressacco J., Burke M., Reinhold C. MR imaging of female pelvic malignancies. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. A.* 2000. 8(4):887-914.
- 130** Reinhold, Gallix and Ascher: Uterus and cervix. En: Semelka R.C., Ascher S.M., Reinhold C. *MRI of the abdomen and pelvis. A text atlas.* Wiley Liss. 1997. 585-660.