

Abordaje terapéutico del cáncer de endometrio

Therapeutical management of endometrial cancer

César Gómez Raposo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

Resumen

La incidencia del cáncer de endometrio ha aumentado en los últimos años debido a la mayor prevalencia de la obesidad, principal factor de riesgo junto con la edad. Su presentación como metrorragia en mujeres posmenopáusicas facilita el diagnóstico en estadios tempranos y su curación con la cirugía. El desarrollo de la clasificación molecular del cáncer de endometrio ha cambiado el paradigma de tratamiento de esta enfermedad, que se incorporó a la clasificación FIGO 2023, modificando los algoritmos terapéuticos y el pronóstico de las pacientes. La cirugía mínimamente invasiva con la biopsia del ganglio centinela se asocia a una baja comorbilidad sin comprometer el pronóstico. La radioterapia adyuvante reduce la recaída locorregional en la enfermedad de riesgo intermedio o intermedio-alto y la quimiorradioterapia mejora la supervivencia libre de progresión y las pacientes con alto riesgo. La inmunoterapia en combinación con la quimioterapia es el nuevo estándar de tratamiento en la primera línea del CE avanzado, especialmente en las pacientes con deficiencia en MMR, y en un futuro se definirá el potencial papel de los inhibidores de PARP.

Palabras clave:

Cáncer de endometrio.
Tratamiento.
Diagnóstico.
Seguimiento.

Abstract

Incidence of endometrial cancer (EC) is rising globally because of the growing prevalence of obesity, the main risk factor with age. Presentation as bleeding in postmenopausal women ensures early diagnosis that are cured by surgery. The development of the molecular classification of EC has dramatically changed the therapeutical paradigm of this disease, has been incorporated in the new 2023 FIGO staging system, modifying the management and prognosis of these patients. Minimally invasive surgical staging and sentinel-lymph-node biopsy provides a low morbidity without compromising oncological outcomes. Adjuvant radiotherapy reduces loco-regional recurrence in intermediate-risk and intermediate-high-risk cases. Adjuvant chemo-radiotherapy improves relapse-free survival and overall survival in high-risk patients. Immunotherapy plus chemotherapy is the new standard treatment of advanced or recurrent EC, particularly in deficient MMR EC, and soon the role of PARP inhibitors will be defined.

Keywords:

Endometrial cancer.
Treatment. Diagnosis.
Follow-up.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gómez Raposo C. Abordaje terapéutico del cáncer de endometrio. Rev Cáncer 2024;38(6):288-295

DOI: 10.20960/revcancer.00080

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).
[Rev Cáncer 2024;38(6):288-295]

Correspondencia:

César Gómez Raposo. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. Paseo de Europa, 34. 28702 San Sebastián de los Reyes, Madrid
e-mail: cgomezr@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) representa el cuarto tumor más frecuente en la mujer en España, con una incidencia estimada en el año 2024 de 7305 casos. Fue el responsable de 1719 muertes en el año 2022 (1). Esta baja mortalidad se debe al hecho de que el 80 % de los casos de CE se diagnostican en estadios tempranos, limitados al útero, que se presentan como sangrado posmenopáusico, lo que facilita su diagnóstico. Sin embargo, la incidencia y la mortalidad por CE han aumentado un 1,9 % anual en los últimos años, principalmente por el aumento en la incidencia de la obesidad, el factor de riesgo más frecuente de CE (2,3).

La clasificación histopatológica dualística tradicional divide el CE en dos grupos: histologías de tipo I o endometrioides e histologías de tipo II o no endometrioides. Sin embargo, esta clasificación se ha sustituido por la clasificación molecular desarrollada por el TGCA (4,5). Actualmente el CE se gradúa según los criterios FIGO de forma binaria en bajo grado (CE endometriode de grados 1 y 2) y alto grado (grado 3) (6). Los factores tradicionalmente asociados a alto riesgo de recurrencia son el subtipo histológico (histología no endometriode), grado tumoral 3, invasión miometrial (IM) > 50 %, invasión linfocelular (ILV) substancial (definida como cuatro o más vasos) y la afectación ganglionar (7). La clasificación mo-

lecular del CE distingue cuatro subgrupos con implicaciones pronósticas y su aplicación en un algoritmo basado en la secuenciación del dominio exonucleasa de POLE y la inmunohistoquímica de las proteínas implicadas en el *mismatch repair* (MMR), y p53 ha supuesto una auténtica revolución en el abordaje terapéutico del CE y en el pronóstico de estas pacientes. La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico del CE (8).

GENERALIDADES

Las recomendaciones y algoritmos presentados en esta revisión se basan en las siguientes guías y consensos nacionales e internacionales, por lo que recomendamos su lectura para obtener un mayor conocimiento:

- ESMO 2022: *Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* (8).
- ESGO-ESTRO-ESP 2021: *Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma* (9).
- SEOM-GEICO: *Clinical guidelines on endometrial cancer* (2021) (10).

La planificación y el abordaje del tratamiento de las pacientes con CE debe realizarse de forma multidisciplinar,

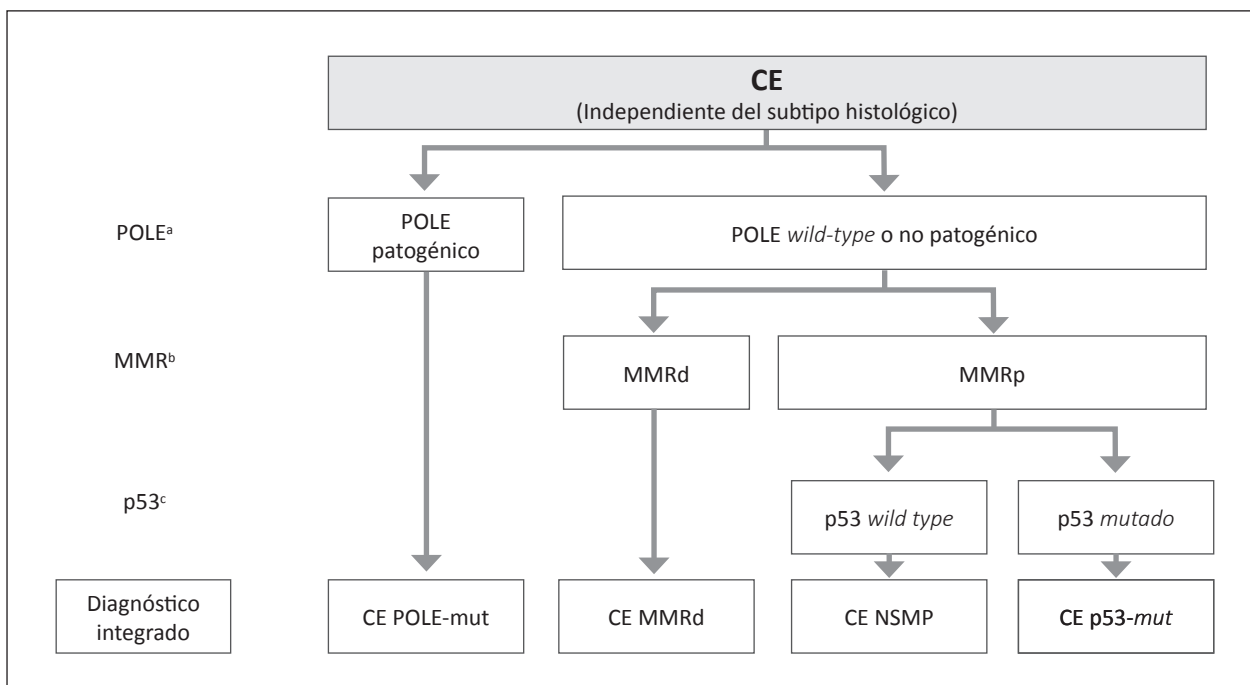


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la clasificación molecular integrada del CE. CE: cáncer de endometrio; MMR: mismatch repair; MMRd: mismatch repair deficient; MMRp: mismatch repair proficient; NSMP: no specific molecular profile; p53-mut: p53-mutado; POLE: polimerasa épsilon; POLEmut: polimerasa épsilon ultramutada; aVariantes patológicas de POLE: p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro y p.Ser459Phe.25. bMMRd se define por la pérdida de una o más de las proteínas MMR (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6). CLa IHQ de p53 es un marcador subrogado aceptado para analizar la mutación de TP53.

en función de las guías asistenciales locales y de los factores pronósticos y predictivos, de la morbilidad y de la calidad de vida. El tratamiento debe planificarse en centros especializados, con un equipo médico formado en el diagnóstico y en el manejo del cáncer ginecológico.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El estudio preoperatorio se compone de la historia clínica, los antecedentes personales y familiares, la valoración geriátrica (si procede), la exploración clínica y ginecológica, la ecografía transvaginal y la analítica completa. La resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica de imagen más precisa en el estudio preoperatorio del CE para evaluar la IM y la invasión del estroma cervical. La realización de pruebas de imágenes adicionales, como la tomografía computarizada (TC) o el FDG-PET-TC, debe considerarse en aquellos pacientes de alto riesgo de enfermedad extrapélvica. La estadificación del CE se basa en los hallazgos quirúrgicos de acuerdo con la clasificación FIGO y desde el año 2023 se tienen en consideración los factores moleculares y patológicos (11).

El diagnóstico de CE se realiza después del estudio histopatológico de las muestras obtenidas tras el legrado. La histeroscopia puede ser de utilidad para obtener una biopsia representativa o para reseca la lesión sospechosa. El estudio anatomopatológico del CE debe describir el tipo histológico, el grado tumoral, IM y la ILV (substantial frente a focal/ausente). También debe realizarse la clasificación molecular de acuerdo con los procedimientos establecidos de IHQ de p53, las proteínas *mismatch repair* (MMR; MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6) y la secuenciación de POLE, independientemente del subtipo histológico (Fig. 1).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL Y REGIONAL

Cirugía

La cirugía se compone de la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. La preservación de ovarios puede considerarse en pacientes premenopáusicas con CE endometriode de estadios FIGO IA G1. La preservación ovárica no está recomendada en pacientes con alto riesgo genético de cáncer de ovario (como mutaciones germinales en BRCA o síndrome de Lynch). La omentectomía debe realizarse en las pacientes con carcinosarcoma y CE seroso o indiferenciado. La reestadificación quirúrgica debe considerarse en pacientes previamente estadificadas de forma incompleta con enfermedad de riesgo intermedio-alto o riesgo alto si el resultado puede tener implicaciones en la decisión del tratamiento adyuvante.

Estadificación ganglionar

El riesgo de afectación ganglionar está comprendido entre < 5 % y el 40 %, en función del grado tumoral, la IM y la histología. La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una alternativa a la disección ganglionar para la estadificación, cuya sensibilidad en el manejo del CE en estadios tempranos la han valorado múltiples estudios, lo que ha favorecido su implantación (12,13). La técnica de verde de indocianina es un procedimiento factible que logra los mejores resultados desde un aspecto técnico y representa el método de elección (14). En los casos de BSGC, se recomienda la ultraestadificación patológica. La presencia de micrometástasis representa enfermedad ganglionar (N1mi) y el pronóstico de las células tumorales aisladas (pNOi+) es aún incierto. La BSGC se contempla para la estadificación de pacientes con CE de riesgo bajo o riesgo intermedio. Esta técnica puede omitirse en los estadios IA de bajo grado, especialmente sin IM. La linfadenectomía sistemática no se recomienda en este grupo. La estadificación ganglionar quirúrgica (pélvica y paraaórtica infrarrenal) debe realizarse en pacientes con riesgo intermedio-alto o riesgo alto. La BSGC es una alternativa aceptable a la linfadenectomía para la estadificación ganglionar en los estadios I y II.

La cirugía citorréductora con intención de resección completa debe considerarse en pacientes con CE de estadios III y IV (incluidos los carcinosarcomas), si es factible.

Tratamiento adyuvante

La clasificación de riesgo del CE actual combina los factores de riesgo clínicos y patológicos clásicos, como el subtipo histológico, el grado tumoral, la IM y la ILV (substantial/ausente) con la clasificación molecular. La tabla I muestra la clasificación de grupos de riesgo del CE.

Bajo riesgo

El tratamiento adyuvante no se recomienda para pacientes con CE de riesgo bajo con base en datos de diferentes ensayos clínicos (15-18). En las pacientes con CE POLEmut de estadio I-II, el tratamiento adyuvante no está justificado, según los datos de series que muestran muy pocas recurrencias (19-23). Para las pacientes con CE POLEmut de estadio III la omisión del tratamiento adyuvante es una opción, si bien actualmente no disponemos de evidencia en este contexto sin tratamiento adyuvante.

Riesgo intermedio

La braquiterapia (VBT) adyuvante logra excelentes tasas de control vaginal con altos índices de supervivencia, si-

milar a la radioterapia (RT) externa, en esta población de riesgo alto, como se demuestra en ensayos clínicos como el PORTEC-2 (24-28). Un estudio danés poblacional demuestra que la omisión de la VBT aumenta el riesgo de recaída locoregional, sin impacto en la supervivencia global debido a la eficacia del tratamiento de rescate en la recaída, por lo que omitir la adyuvancia puede ser una opción en pacientes seleccionadas (29).

En este grupo se incluyen pacientes con CE no endometriode de estadio IA o p53-abnormal sin IM o ILV ausente o focal. Estas pacientes no se incluyeron en ensayos clínicos y el beneficio de la terapia adyuvante en estos casos no está aclarado. La recomendación del tratamiento adyuvante u observación en estos supuestos debe valorarse de forma individual en cada caso dentro de una valoración multidisciplinar.

Riesgo intermedio-alto

La definición del grupo de riesgo intermedio-alto ha cambiado con respecto a clasificaciones previas. Debido al mayor riesgo de recurrencia (incluso con ganglios negativos), la VBT adyuvante está recomendada para disminuir el riesgo de recaída vaginal y, en caso de ILV sustancial o estadio II, la RT externa debe considerarse por el riesgo de recaída pélvica y paraaórtica (30).

En los ensayos NSGO/EORTC y PORTEC-3, la combinación de quimioterapia (QT) y RT parece mejorar la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia global (SG) en comparación con la RT sola (31,32). El ensayo GOG-249 no demostró beneficios en SLP ni en SG

con la administración de tres ciclos de QT con VBT en comparación con RT externa sola (30). El análisis molecular del ensayo PORTEC-3 sugiere que no hay beneficio con la QT para los CE MMRd (32,33). La omisión de la terapia adyuvante puede ser una opción solo cuando es posible un seguimiento estrecho que asegure la detección temprana y el tratamiento precoz de una recaída.

Alto riesgo

Los cambios en esta categoría de riesgo también han supuesto un gran impacto. Los CE de riesgo alto comprenden los estadios III-IVA sin enfermedad residual y los estadios I-IVA p53abn o CE no endometrioides sin enfermedad residual con IM.

Los resultados actualizados del ensayo PORTEC-3 que comparan QT-RT (dos ciclos de cisplatino durante la RT seguidos de cuatro ciclos de carboplatino-paclitaxel) con RT sola demuestran un beneficio estadísticamente significativo en SG a los 5 años del 5 % y del SLR del 7 % con la terapia combinada (34). El mayor beneficio en SG se obtiene en los CE de estadio III y en los CE serosos, independientemente del estadio. Con respecto a la toxicidad, la QT-RT incrementa de forma significativa la toxicidad, pero salvo la neuropatía, la mayoría de las diferencias se resuelven en los primeros 12 meses. En el estudio GOG-258 se comparó QT-RT (mismo régimen que en el PORTEC-3) con QT sola (seis ciclos de carboplatino-paclitaxel), sin que se encontraran diferencias en SLR ni en SG, pero encontrando más recaídas vaginales y pélvicas o paraaórticas en las pacientes que recibieron solo RT (32). La QT-RT (concomitante) es el tratamiento

Tabla I. Grupos de riesgo del cáncer de endometrio

Grupos de riesgo	Descripción
Bajo	Estadio IA (G1-G2) endometriode (dMMR y NMSP) sin ILV (o focal) Estadio I-II POLE-mutados
Intermedio	Estadio IA G3 endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal) Estadio IA no-endometriode y/o p53-abn sin IM y sin ILV (o focal) Estadio IB (G1-G2) endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal) Estadio II G1 endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal)
Intermedio-alto	Estadio IA G3 endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal) Estadio IA no-endometriode y/o p53-abn sin IM y sin ILV (o focal) Estadio IB (G1-G2) endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal) Estadio II G1 endometriode (dMMR y NSMP) sin ILV (o focal) Estadio II G2-G3 endometriode (dMMR y NSMP)
Alto	Cualquier estadio e histología con p53-abn e IM Cualquier estadio carcinoma seroso o indiferenciado con IM Cualquier estadio III-IVA, independiente de histología o clasificación molecular

recomendado para las pacientes con riesgo alto, si bien RT sola puede considerarse en pacientes con comorbilidades o contraindicación para la QT.

El beneficio de la QT en función del subtipo molecular de CE se analizó en muestras del ensayo PORTEC-3. Las pacientes con CE p53abn tiene un beneficio muy significativo con la QT-RT, independientemente del estadio y del subtipo histológico. Las pacientes con CE MMRd y NSMP tienen un pronóstico intermedio y no se encontró beneficio con la QT-RT en las pacientes MMRd, mientras que en las pacientes NSMP había una tendencia hacia el beneficio con la QT-RT (33).

Las recomendaciones para las pacientes con CE de riesgo alto deben aplicarse a las mujeres con carcinosarcoma.

ENFERMEDAD AVANZADA O RECURRENTE

Primera línea

El pronóstico de las pacientes con CE avanzado o recurrente tradicionalmente ha sido muy pobre, con SG a los 5 años del 20-25 % (35). El tratamiento de estas pacientes necesita un abordaje multidisciplinar en centros especializados determinado por la condición de la enferma, la localización y la extensión de la enfermedad, las terapias previas (QT y/o RT), el intervalo libre de recaída y el perfil molecular.

Las pacientes con una recaída pélvica o ganglionar tras una cirugía previa pueden ser candidatas a tratamiento con RT radical con o sin quimioterapia. Para las pacientes con CE recurrente previamente tratadas con RT, incluyendo recaídas peritoneales y ganglionares, debe considerarse la cirugía solo si la resección completa macroscópica es factible con una morbilidad aceptable. La cirugía (u otras técnicas locales) también puede ser una opción en casos con enfermedad oligometastásica (definida como una a cinco metástasis) (36).

Para las pacientes no candidatas a cirugía o RT, el tratamiento sistémico con quimioterapia (con o sin inmunoterapia) y hormonoterapia es el tratamiento de elección. Durante muchos años el tratamiento estándar ha consistido en seis ciclos de carboplatino-paclitaxel trisemanal basado en los resultados del estudio GOG-209, con una SLP y una SG medias de 14 y 32 meses, respectivamente (37). Actualmente, la inmunoterapia se ha incorporado a la primera línea de tratamiento con base en los resultados de los ensayos RUBY-parte 1 y GY-018 (38,39). Dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel, seguido de mantenimiento durante tres años, mejora

de forma clínica y estadísticamente significativa la SLP y la SG en las pacientes MMRd (HR = 0,28; $p < 0,0001$, y HR = 0,32; $p = 0,0002$, respectivamente), así como también en la población global (HR = 0,64; $p < 0,0001$, y HR = 0,79; $p = 0,0493$, respectivamente), ambos objetivos coprimarios del estudio. En el análisis según el subgrupo molecular, los dos grupos que más se benefician son las pacientes MMRd y p53-mut, sin que se encuentren diferencias en el grupo POLE-mut o NSMP, si bien estos datos son exploratorios y requieren de confirmación. Pembrolizumab en combinación con carboplatino-paclitaxel, seguido de mantenimiento durante dos años, demuestra beneficios igualmente muy significativos en la población MMRd, tanto en SLP como en SG (HR = 0,30; $p < 0,001$, y HR = 0,55; $p = 0,0617$) y en SLP en la población MMRp (HR = 0,54; $p < 0,001$). Cabe resaltar el gran beneficio de la incorporación de la inmunoterapia en la primera línea del CE avanzado MMRd: se señala que a los dos años más del 60 % de las pacientes no han progresado.

La terapia hormonal se mantiene como una opción válida para un grupo seleccionado de pacientes caracterizadas por tumores endometrioides de bajo grado, expresión de receptores de estrógenos y progesterona (aunque no se dispone de una estandarización técnica que permita definir un *cut-off* de sensibilidad como en el cáncer de mama), baja carga tumoral, lenta evolución con largos intervalos libres de recaída y, con los datos actuales de la inmunoterapia, probablemente MMRp. La terapia hormonal de elección son los progestágenos, con tasas de respuestas del 23,3 % y SLP de 2,9 meses (40). Otras alternativas incluyen el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa o el fulvestrant.

Tradicionalmente, en el CE recurrente se consideraba el retratamiento con platino cuando la recaída sucede > 6 meses después de la última dosis del platino, a semejanza del manejo del cáncer de ovario, con base en los resultados reflejados en series retrospectivas (41,42). El estudio RUBY parte 1 (previamente mencionado) incluye pacientes con estas características, por lo que la adición de dostarlimab al tratamiento con carboplatino-paclitaxel es una opción. Por otra parte, el estudio LEAP-001, que comparaba carboplatino-paclitaxel con pembrolizumab-lenvatinib, no encontró diferencias en PFS ni SG en la población global entre los dos tratamientos, pero sí en las pacientes que habían recibido tratamiento previo, por lo que se plantea como una opción preferible en este escenario (43).

El CE seroso sobreexpresa hasta en un 30 % el receptor 2/neu del factor de crecimiento humano epidérmico (Her2/neu) (44). La combinación de trastuzumab a carboplatino-paclitaxel aumenta la SLP y la SG en las pacientes con CE seroso avanzado con sobreexpresión

de Her2/neu en un estudio de fase II (45), por lo que es una opción recogida en las principales guías clínicas internacionales, si bien su indicación no está aprobada por las agencias reguladoras.

Los estudios DUO-E y RUBY parte 2 evalúan el beneficio de incorporar los inhibidores del PARP (*Poly ADP-ribose polymerase*) (46,47). El estudio DUO-E incluye tres brazos de tratamiento: carboplatino-paclitaxel, carboplatino-paclitaxel-durvalumab seguido de durvalumab de mantenimiento y carboplatino-paclitaxel-durvalumab seguido de durvalumab y olaparib de mantenimiento. El brazo de tratamiento con durvalumab-olaparib aumenta la SLP en la población global en comparación con carboplatino-paclitaxel (46). El estudio no estaba diseñado para comparar los dos brazos experimentales, si bien el de durvalumab-olaparib aumenta la SLP en las pacientes MMRp en comparación con el brazo de durvalumab en monoterapia, sin encontrar diferencias en las pacientes MMRd. El estudio RUBY parte 2 compara carboplatino-paclitaxel con carboplatino-paclitaxel-dostarlimab seguido de mantenimiento con dostarlimab-niraparib (47). El estudio demuestra un beneficio en SLP con el mantenimiento tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes con CE MMRp y MMRd (aunque se compara con un esquema sin inmunoterapia). Con respecto a la toxicidad, un aspecto relevante es que la adición del inhibidor de PARP en ambos estudios incrementaba la toxicidad y las interrupciones del tratamiento. Pendiente de la publicación definitiva de estos estudios y de los resultados en SG, los inhibidores de PARP se plantean como una potencial opción futura de tratamiento de mantenimiento para las pacientes con CE avanzado o recurrente, principalmente en el subgrupo MMRp, hasta disponer de biomarcadores predictivos de respuesta más específicos.

Segundas líneas y sucesivas

Históricamente no se disponía de ningún estándar de tratamiento en esta situación. Las tasas de respuesta con la quimioterapia están comprendidas entre el 10 y el 15 % y las opciones habituales de tratamiento eran paclitaxel semanal o antraciclinas (48).

Actualmente, la selección del tratamiento para las pacientes con CE avanzado o recurrente que han progresado a una línea de tratamiento previo estará condicionada, además de por la situación clínica y la comorbilidad de la paciente, por el tratamiento previo con inmunoterapia y el estatus de MMR.

En las pacientes con CE avanzado MMRd que no han recibido previamente inmunoterapia en la primera línea, las opciones de tratamiento son dostarlimab, pembrolizumab

y pembrolizumab-lenvatinib. En el caso de las pacientes con CE avanzado MMRp, la primera opción de tratamiento sería pembrolizumab-lenvatinib. En ambos casos, las guías contemplan la opción de retratamiento con una combinación basada en platino o la QT en monoterapia, pero con un nivel de evidencia menor.

El ensayo GARNET es un estudio de fase Ib que incluyó a 104 pacientes con CE avanzado MMRd en progresión al tratamiento estándar con platino (49). La tasa de respuestas (TR) fue del 42,3 % y, con una mediana de seguimiento de 11,2 meses, la duración de la respuesta (DR) no se alcanzó. El estudio KEYNOTE-158 evaluó la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos avanzados MMRd o MSI-H que habían progresado al tratamiento estándar (50). En este estudio de fase II se incluyeron 94 pacientes con CE avanzado MMRd, la TR con pembrolizumab fue del 50 % y, con una mediana de seguimiento de 54,5 meses, la DR, 63,2 meses, y la SG, de 64,5 meses. La toxicidad descrita en esta situación con dostarlimab y pembrolizumab está en línea con la descrita con estos fármacos en otros escenarios.

El estudio de fase III KEYNOTE-775 evalúa la combinación pembrolizumab-lenvatinib en comparación con QT estándar (antraciclina o paclitaxel semanal) en pacientes con CE avanzado en progresión al menos a una línea de platino (51). La combinación es superior en la población global en SG (HR: 0,62, $p < 0,0001$), SLP (HR: 0,56, $p < 0,0001$) y TR (31,9 % frente a 14,7 %), independientemente del estatus de MMR. La combinación se asocia a toxicidad, principalmente del tipo hipertensión, astenia y diarrea, que puede conllevar a interrupciones y reducciones del tratamiento hasta en dos tercios de las pacientes.

SEGUIMIENTO

El pronóstico de la mayoría de las pacientes con CE diagnosticado en fases tempranas es excelente, con tasas de SG a los 5 años de > 95 % para los estadios I. Por este motivo, es importante conocer y manejar los efectos a largo plazo del CE.

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros tres años de seguimiento y se asocian a síntomas (52,53). El seguimiento de estas pacientes debe realizarse ajustado a los factores de riesgo. Para pacientes con CE de riesgo bajo, se recomienda seguimientos cada 6 meses con exploración física y ginecológica los 2 primeros años, y después anual hasta los 5 años. En las pacientes de riesgo alto, se recomienda exploración clínica y ginecológica cada 3 meses los primeros 3 años, y después cada 6 meses hasta los 5 años. Las pruebas de imagen como

la TC solo detectan el 15 % de las recurrencias y no se recomienda de forma general. No obstante, su realización puede contemplarse en pacientes con afectación ganglionar.

Las pacientes deben participar en los programas de diagnóstico precoz de cáncer de mama y colon de acuerdo con las recomendaciones locales y debe fomentarse la práctica de estilos de vida saludables, teniendo en cuenta la asociación del CE con la edad y la obesidad y, por tanto, el alto riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8. DOI: 10.1056/NEJMsr1606602
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
4. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73. DOI: 10.1038/nature12113
5. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878
6. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(Suppl.1):S64-S74. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000518
7. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(Suppl.1):S114-22. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000496
8. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860-77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
9. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
10. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):625-34. DOI: 10.1007/s12094-022-02799-7
11. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(2):383-94. DOI: 10.1002/ijgo.14923
12. Bogani G, Murgia F, Ditto A, et al. Sentinel node mapping vs lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):676-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254
13. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol* 2018;70(2):194-214. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04179-X
14. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(3):384-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2
15. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. 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;92:744-51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048
16. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1404-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5
17. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
18. Blake P, Swart AM, et al, ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5
19. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878
20. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:3388-97. DOI: 10.1200/JCO.20.00549
21. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312-22. DOI: 10.1002/path.5373
22. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52-63. DOI: 10.1111/his.14015
23. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(1):402. DOI: 10.1093/jnci/dju402
24. 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;355(9213):1404-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5
25. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. 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;92(3):744-51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048
26. Sorbe BG, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study-quality-of-life analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(7):1281-8. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182643ba0
27. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2
28. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119(9):1067-74. DOI: 10.1038/s41416-018-0310-8
29. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(8):1429-37. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a5e77d

30. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *JCO* 2019;37:1810-8. DOI: 10.1200/JCO.18.01575
31. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-31. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.002
32. De Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2
33. León-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *JCO* 2020;38:3388-97. DOI: 10.1200/JCO.20.00549
34. De Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X
35. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl.1):S105-43. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3
36. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multiinstitutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(5):880-4. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000002
37. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841-50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
38. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol* 2024;35(8):728-38. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.05.546
39. Mirza MR, Chase DM, Stomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334
40. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):158-66. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.002
41. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, et al. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep* 2019;28:120-3. DOI: 10.1016/j.gore.2019.04.002
42. Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567-73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021
43. Marth C, Moore RG, Bidzinsky MS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: primary results of the phase 3 ENGOT-En9/LEAP-001 study. SGO Annual Meeting. San Diego; 2024. DOI: 10.1136/jjgc-2024-ESGO.1115
44. Santin AD, Bellone S, Siegel ER, et al: Racial differences in the overexpression of epidermal growth factor type II receptor (HER2/neu): A major prognostic indicator in uterine serous papillary cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:813-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.605
45. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-51. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5966
46. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(3):283-99. DOI: 10.1200/JCO.23.02132
47. Mirza MR, Ghamande S, Hanker L, et al. Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab plus niraparib maintenance therapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in Part 2 of the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. SGO Annual Meeting. San Diego; 2024. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.07.016
48. Gómez-Raposo C, Merino Salvador M, Aguayo Zamora C, et al. Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;161:103306. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.10.3306
49. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1766-72. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4515
50. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752-61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
51. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2904-10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
52. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20(3B):1977-84.
53. Jefford M, Rowland J, Grunfeld E, et al. Implementing improved post-treatment care for cancer survivors in England, with reflections from Australia, Canada and the USA. *Br J Cancer* 2013;108(1):14-20. DOI: 10.1038/bjc.2012.554