

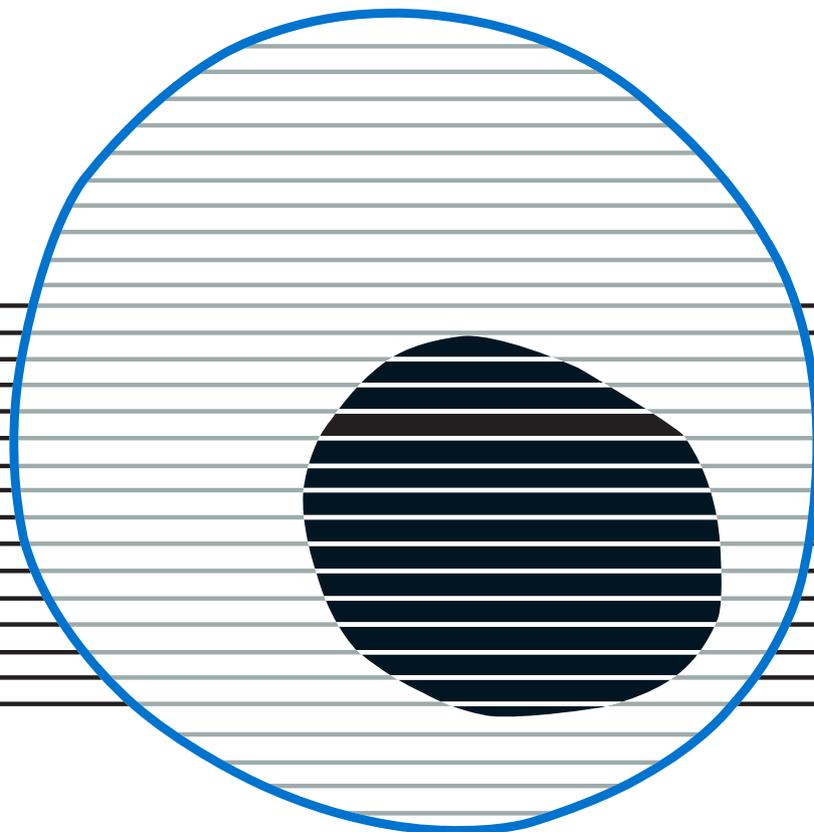
revisiones en

CÁNCER

NOVIEMBRE • DICIEMBRE 2024

CÁNCER GINECOLÓGICO (III)

VOLUMEN 38. NÚMERO 6. PÁGS. 273-324



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2024. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Noviembre • Diciembre 2024

Sumario

Vol. 38

N.º 6

Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario <i>A. Santaballa Bertrán, E. Soria Hernández</i>	273
Clasificación FIGO <i>C. Pernaut Sánchez, J. García-Donas Jiménez</i>	280
Abordaje terapéutico del cáncer de endometrio <i>C. Gómez Raposo</i>	288
Estratificación patológica del cáncer de endometrio inicial <i>E. Moreno-Moreno, A. Rodríguez-Villena, I. Carretero-Barrio, J. Palacios, B. Pérez Mies</i>	296
Nuevas líneas de investigación en cáncer de endometrio <i>M. P. Barretina Ginesta, A. Carbó Bagué, J. Paz Molina</i>	307
Enfermedad trofoblástica gestacional <i>G. Marquina, M. J. Gimeno, D. Palazzin, A. Casado</i>	314

revisiones en

CÁNCER

November • December 2024

Summary

Vol. 38

No. 6

Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer <i>A. Santaballa Bertrán, E. Soria Hernández</i>	273
FIGO classification <i>C. Pernaut Sánchez, J. García-Donas Jiménez</i>	280
Therapeutical management of endometrial cancer <i>C. Gómez Raposo</i>	288
Pathological staging in early endometrial carcinoma <i>E. Moreno-Moreno, A. Rodríguez-Villena, I. Carretero-Barrio, J. Palacios, B. Pérez Mies</i>	296
New lines of research in endometrial cancer <i>M. P. Barretina Ginesta, A. Carbó Bagué, J. Paz Molina</i>	307
Gestational trophoblastic disease <i>G. Marquina, M. J. Gimeno, D. Palazzin, A. Casado</i>	314

Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario

Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer

Ana Santaballa Bertrán, Emilio Soria Hernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. València

Resumen

La administración intraperitoneal de quimioterapia (QT IP) en el cáncer de ovario ofrece ventajas farmacológicas y clínicas sobre la administración intravenosa. Tres estudios aleatorizados, varios metaanálisis y estudios de *real world data* han demostrado la superioridad de la QT IP frente a la quimioterapia intravenosa en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima. La introducción de las terapias dirigidas, primero el bevacizumab y después los inhibidores de PARP, han cambiado el estándar de tratamiento en primera línea y en la actualidad se considera que la quimioterapia IV sin mantenimiento es una terapia subóptima. La comparación en un estudio aleatorizado de la combinación de QT IV con bevacizumab con la QT IP no demostró beneficio de la QT IP y supuso el abandono de dicho tratamiento. En esta revisión analizaremos los fundamentos de la QT intraperitoneal, los datos que apoyaron su uso en el cáncer de ovario avanzado, y el porqué de su abandono, así como la información disponible sobre el uso de QT intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

Palabras clave:

Cáncer de ovario.
Quimioterapia intraperitoneal.
HIPEC.

Abstract

Intraperitoneal administration of chemotherapy has pharmacologic and clinical advantages over intravenous administration. Three large phase III trials, several meta-analyses and real-world data have demonstrated that IP QT improved survival in small volume residual advanced ovarian cancer. The introduction of targeted therapies, first bevacizumab and then PARP inhibitors, has changed the standard of first-line treatment, considering IV chemotherapy without maintenance as a suboptimal therapy. The comparison in a randomized study of the combination of IV chemotherapy with bevacizumab and IP chemotherapy did not show any benefit of IP chemotherapy and was the end of this treatment. In this review, we will analyze the rationale of intraperitoneal chemotherapy, the data that supported its use in advanced ovarian cancer and the data that decline its use, as well as the available information about the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Keywords:

Ovarian cancer.
Intraperitoneal chemotherapy.
HIPEC.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Santaballa Bertrán A, Soria Hernández E. Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(6):273-279

DOI: 10.20960/revcancer.00081

Correspondencia:

Ana Santaballa Bertrán. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 València

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) ocupa el noveno puesto en los tumores malignos de la mujer y es la causa más frecuente de muerte por tumores ginecológicos. En España, se estima que unas 3600 mujeres padecen cada año la enfermedad y 2100 fallecieron por ella en 2022 (1). La supervivencia ha mejorado de forma significativa en las últimas décadas gracias a los avances en las opciones de tratamiento y tras la introducción de las terapias dirigidas.

En este capítulo abordamos la quimioterapia intraperitoneal (IP) como estrategia terapéutica en el CO avanzado, así como la última evidencia disponible sobre la eficacia de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

FUNDAMENTOS PARA EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN EL CÁNCER DE OVARIO

La quimioterapia IP es una herramienta de tratamiento teóricamente muy atractiva. Considera tanto la biología del tumor como las características fisiológicas y anatómicas de la cavidad peritoneal y aprovecha la ventaja farmacológica que supone administrar ciertos fármacos por vía intraperitoneal (IP) en lugar de por vía intravenosa (IV) (2) (Tabla I).

Agentes como el cisplatino y el paclitaxel con actividad en cáncer de ovario en su administración IV ofrecen ventajas farmacocinéticas cuando se administran por vía IP: alcanzan concentraciones mucho más elevadas, su vida media en la cavidad peritoneal es mayor y la exposición sistémica es más duradera (3-5).

A pesar de que durante años ha estado investigándose sobre la eficacia de la quimioterapia IP, los factores biológicos que permiten que el tratamiento sea efectivo no son

todavía del todo conocidos. Son necesarios más estudios que aclaren cómo la biología y el microambiente tumoral se modifican debido a la administración de este tipo de tratamiento para poder crear nuevas estrategias y combinaciones terapéuticas (6) con mayor actividad.

Varios estudios de fase II en la década de los ochenta y en el inicio de la de los noventa del siglo pasado demostraron que la administración de cisplatino IP en segunda línea en pacientes con enfermedad residual de pequeño volumen podía obtener remisiones completas y algunas largas supervivientes (7-9). Estos estudios fueron la base para ensayos de fase III en primera línea de cáncer de ovario.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN PRIMERA LÍNEA TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA

QT IP frente a QT IV

Existen 8 estudios aleatorizados que incluyeron a 1819 pacientes que comparaban la quimioterapia IV con la quimioterapia combinada (IV e IP) en primera línea de cáncer de ovario tras cirugía citorreductora primaria (10-17) (Tabla II).

Cinco de estos estudios, los de menor tamaño muestral, no demostraron beneficio con el uso de la quimioterapia intravenosa. A continuación, se exponen los 3 estudios con mayor número de pacientes incluidas, que demuestran superioridad del tratamiento intraperitoneal:

- El estudio SWOG 8501/GOG 104, publicado en 1996, contó con 546 pacientes elegibles, con estadios III y resto tumoral > 2 cm tras la cirugía citorreductora. Comparó cisplatino 100 mg/m² por vía IP o IV sumado a 6 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m². La mediana de supervi-

Tabla I. Consideraciones biológicas y farmacológicas del tratamiento de quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario

Consideraciones biológicas	Consideraciones farmacológicas
La mayoría de las mujeres tienen metástasis en los ganglios intraabdominales y en el peritoneo	Alto grado de seguridad con la administración de la QT directamente en la cavidad peritoneal
Puede realizarse citorreducción, dejando un volumen pequeño de enfermedad	Volúmenes pequeños de tumor se exponen a altas concentraciones del fármaco, que penetra a una profundidad de 0,5-1 mm
El peritoneo es una gran superficie muy vascularizada	Se promueve la absorción de la droga a la circulación sistémica a través de los vasos tumorales
Respuesta a la quimioterapia con platino y taxanos	IP / IV ventaja farmacológica es 20 para los platinos y 1000 para taxanos

vencia fue 41 meses en el grupo de tratamiento IV por 49 meses en el grupo de tratamiento IP (HR para la quimioterapia IP frente a la IV fue 0,76; IC 95 %, 0,61-0,96; $p = 0,02$) (12).

- El ensayo GOG 114, publicado en 2001, con 462 pacientes con estadio III y cirugía citorréductora con resto tumoral ≤ 1 cm, comparaba una rama estándar con seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m² en 24 horas y cisplatino 75 mg/m² IV frente a dos ciclos de carboplatino (AUC 9) IV cada 28 días, seguidos de seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m² IV en 24 horas y cisplatino 100 mg/m² IP. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 27,9 meses para el brazo IP frente a 22,2 meses en el brazo IV (HR brazo IP comparado con el IV fue de 0,78; IC 90 %, 0,66-0,94). La supervivencia global fue superior en el brazo IP: 63,2 meses frente a 52,2 meses ($p = 0,05$). La HR de la quimioterapia IP frente a la IV fue 0,81 (IC 90 %, 0,65-1) (16). Las críticas a este último estudio se centraron en las diferencias en intensidad de dosis entre ambas ramas de tratamiento y en la mayor toxicidad de la rama experimental (de hecho, el 18 % recibió dos o menos ciclos de quimioterapia intraperitoneal por toxicidad), lo que hacía dudar de si el beneficio de la rama experimental se debía realmente a la administración IP o a la intensidad de dosis alcanzada. Los propios autores concluyen que la rama experimental no puede recomendarse en la práctica habitual por beneficio marginal y mayor toxicidad.

En ambos estudios la neutropenia de grado 4, leucopenia, trombopenia de grado 3-4, el dolor abdominal y las alteraciones metabólicas fueron muy superiores en el grupo de tratamiento IP. Sin embargo, los acúfenos, la pérdida de audición y la toxicidad neuromuscular fueron superiores en el grupo de tratamiento IV.

- Los resultados expuestos del GOG 114 y de un estudio de fase II explorando la combinación del CDDP IP y paclitaxel IP / IV (18) llevaron al diseño del ensayo GOG 172. Se reclutaron 429 pacientes, elegibles solo 415, con estadio III y enfermedad residual inferior a 1 cm, que se asignaron aleatoriamente a recibir seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m² IV y cisplatino 75 mg/m² IV o paclitaxel 135 mg/m² en 24 horas el día 1 y cisplatino 100 mg/m² día 2 IP, seguido de paclitaxel 60 mg/m² IP día 8 del ciclo. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 23,8 meses en el grupo IP y de 18,3 meses en el de IV ($p = 0,05$). La mediana de supervivencia global fue de 65,6 meses en el grupo IP y de 49,7 meses

en el grupo IV. Es de destacar la mayor toxicidad que presenta el brazo de tratamiento intraperitoneal. Las pacientes de este brazo presentaron mayor toxicidad hematológica y no hematológica de grado 3-4. Destaca la toxicidad nefrológica (7 % frente al 2 %) y gastrointestinal (incluso posibilidad de peritonitis u obstrucción intestinal). Sin embargo, al año no había diferencias entre IP e IV (17). Otras toxicidades descritas fueron la astenia, las infecciones y las alteraciones metabólicas en el brazo de IP. La neurotoxicidad fue la principal toxicidad limitante de dosis durante la administración de la quimioterapia y persistía un año después del tratamiento. La selección adecuada del catéter y el momento de colocación son determinantes para la buena tolerancia del tratamiento, ya que unas de las causas más importantes de abandono del tratamiento en el estudio GOG 172 fueron las complicaciones relacionadas con el catéter IP (solo el 42 % del grupo IP recibió 6 ciclos del tratamiento asignado). El esquema IP empeoró la calidad de vida durante el tratamiento. Sin embargo, a los 12 meses no se encontraron diferencias en ninguna de las escalas de calidad de vida estudiadas, salvo en la neurotoxicidad ya mencionada, en la que persistía la diferencia (19).

La publicación en 2006 de este ensayo suscitó un gran número de críticas en cuanto a la elección del brazo control, la toxicidad presentada en la rama experimental y algunos aspectos estadísticos. Muchos autores consideraban que el esquema con carboplatino y paclitaxel debería haberse elegido con rama estándar en lugar de paclitaxel en 24 horas y cisplatino IV. El esquema con carboplatino y paclitaxel se tolera mejor y un análisis a largo plazo del estudio GOG 158 (paclitaxel-cisplatino frente a paclitaxel-carboplatino en pacientes con citorreducción óptima) (20) mostró una tendencia en mejoría de la supervivencia global para la rama con carboplatino y paclitaxel (RR 0,84 %; IC 95 %, 0,7-1,82). La publicación del estudio no aclara si el análisis se hizo por intención de tratar y, aunque el número de pacientes que no se incluyó es pequeño, es posible que su inclusión cambiara la significación estadística, ya que el límite superior del intervalo de confianza es 0,96.

A pesar de estas cuestiones, los resultados de este estudio, junto con los resultados consistentes de los dos anteriores, motivaron que en enero de 2006 el National Cancer Institute de EE. UU. emitiera una alerta informativa en la que recomendaba considerar la quimioterapia IP como opción de tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima (21).

Los resultados de seguimiento a 10 años de este estudio siguen mostrando que el beneficio del tratamiento con quimioterapia IP se extiende más allá de 10 años sobre

la IV La mediana de supervivencia para el grupo IP es de 61,8 meses (IC 95 %, 55,5-69,5) comparada con los 51,4 meses (IC 95 %, 46,0-58,2) para la IV A su vez, el tratamiento IP se ha asociado con un 23 % de disminución del riesgo de muerte (HR: 0,77; IC 95 %, 0,35-90; $p = 0,002$). Los factores que se han asociado con una peor supervivencia son: enfermedad residual visible frente a enfermedad residual no visible (HR: 1,89; IC 95 %, 1,48-2,43; $p < 0,001$), histología mucinosa / células claras frente a serosa (HR: 2,79; IC 95 %, 1,83-4,24; $p < 0,001$) y menos frente a más ciclos de quimioterapia IP (HR: 0,88; IC 95 %, 0,83-0,94; $p < 0,001$) (22).

Varios metaanálisis han confirmado el beneficio de la QT IP para las pacientes con cáncer de ovario avanzado y cirugía óptima, así como la importancia de combinar platinos y taxanos para mejorar la supervivencia (23-25). El metaanálisis de la Cochrane, que incluye 8 estudios aleatorizados con un total de 2026 pacientes con diagnóstico *de novo* que recibieron tratamiento tras una cirugía primaria citorreductora, demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (HR: 0,78; IC 95 %, 0,7-0,86) y de supervivencia (HR: 81; IC 95 %, 0,70-0,9) en las pacientes que recibieron QT IP (24).

Hasta 2013 se sugería que el esquema estándar de quimioterapia intraperitoneal debía ser la rama experimental del ensayo GOG 172: cisplatino IP (75-100 mg/m²) y 3 horas de infusión de paclitaxel semanal intravenoso (60 mg/m²) el día 1 e intraperitoneal el día 8 (17). La toxicidad reportada con este esquema de tratamiento, que dificultaba la administración de las dosis asignadas, ha hecho que se diseñen esquemas de tratamiento menos tóxicos, intentando mantener el beneficio demostrado con la administración IP. Las principales estrategias utilizadas han sido cambios en la dosis y en la pauta de administración del paclitaxel IV y del cisplatino IP y la sustitución del cisplatino por carboplatino:

- El Grupo Español de Investigación de Cáncer de Ovario (GEICO) valoró la toxicidad de un tratamiento modificado ambulatorio que consistía en paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas (día 1) seguido por cisplatino 100 mg/m² IP (o 75 mg/m² a criterio del investigador) el día 2. El día 8 se administraba paclitaxel 60 mg/m² IP en una serie de 51 pacientes. El estudio mostró que el esquema era menos tóxico y que un mayor número de pacientes completaba el tratamiento planteado.
- En 2008, Fujiwara y cols. publicaron los datos de supervivencia de 165 pacientes con cáncer de ovario a las que se les había administrado un esquema de quimioterapia con carboplatino IP en primera línea (26). Aunque se trata de un estudio retrospectivo, muestra la importancia de la dosis del carboplatino IP, ya que la supervivencia fue peor para

las pacientes que reciben menos de 400 mg/m² de carboplatino IP y que el carboplatino IP es efectivo también en pacientes que tenían enfermedad voluminosa. Los mismos autores han publicado los resultados de un estudio de fase II con carboplatino IP (AUC 6) y paclitaxel IV (175 mg/m²) en pacientes con cáncer de ovario de estadios II y resto tumoral ≥ 2 cm (27-29). La tasa de respuestas fue del 83,3 % (IC 95 %, 62,6-95,3 %) y la mediana de supervivencia libre de enfermedad, de 25 meses. La toxicidad limitante de dosis fue la trombocitopenia.

QT IP tras la introducción del bevacizumab

En 2019 se comunicaron los resultados del estudio GOG 252. Se trata de un estudio de fase III que incluyó a 1560 pacientes con CO avanzado y cirugía óptima. Todas las pacientes recibían bevacizumab 15 mg/kg IV en los ciclos 2-22 y se asignaban aleatoriamente a recibir seis ciclos de: rama 1: carboplatino AUC 6 (IV) / paclitaxel semanal 80 mg/m² (IV); o rama 2: carboplatino AUC 6 (IP) / paclitaxel semanal 80 mg/m² (IV) / rama de carboplatino IP; o rama 3: paclitaxel 135 mg/m² día 1 (IV) / cisplatino 75 mg/m² día 2 (IP) / paclitaxel 60 mg/m² día 8 (IP) (rama de cisplatino IP). No se han encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia libre de progresión. Tanto la rama IV como la IP de carboplatino con dosis densas de paclitaxel semanal fueron mejor toleradas que la rama de cisplatino IP. La neurotoxicidad fue la toxicidad principal en todas las ramas (27).

QT IP tras neoadyuvancia

Tras valorar el beneficio de la quimioterapia IP en el cáncer de ovario con citorreducción óptima era lógico pensar que pudiera existir un beneficio de esta modalidad de tratamiento en pacientes con enfermedad voluminosa inicial en las que se realiza una citorreducción óptima tras recibir una quimioterapia neoadyuvante. El estudio OV21/PETROC intentaba demostrar el beneficio de la QT IP en pacientes con resto ≤ 1 cm tras cirugía de intervalo. En este estudio las pacientes se asignaban aleatoriamente a tres ramas incluyendo dos esquemas de platino IP: 153 pacientes recibieron 3-4 ciclos de quimioterapia con platino IV en estadios IIB-III seguidos por una cirugía de citorreducción óptima (< 1 cm) y se asignaron aleatoriamente a: rama 1: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (IV) + carboplatino (IV) AUC 5/6, con día 8: paclitaxel (IV) 60 mg/m² cada 21 días durante 3 ciclos; rama 2: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (IV) + cisplatino (IP) 75 mg/m², con día 8: paclitaxel (IP) 60 mg/m² cada 21 días durante 3 ciclos; rama 3: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (IV) + carboplatino

(IP) AUC 5/6; con día 8: paclitaxel (IP) 60 mg/m² cada 21 días durante 3 ciclos. La tasa de progresión de enfermedad a los 9 meses fue menor para la rama de carboplatino IP (23,3 % frente a 42,2 %), pero el estudio no se diseñó para demostrar beneficio en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (28).

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en cáncer de ovario

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) presenta una serie de ventajas respecto a la quimioterapia IP, puesto que requiere de una única administración en un momento muy concreto, tras la cirugía citorreductora, que permite una completa exposición al fármaco del peritoneo, aprovechando el efecto de la hipertermia (41-43 °C durante 30-120 min) para incrementar su citotoxicidad.

HIPEC en primera línea de cáncer de ovario

Filis P y cols. recogieron en un metaanálisis los resultados de los cuatro ensayos clínicos que han estudiado el uso de HIPEC en la primera línea de cáncer de ovario, incluyendo un total de 519 pacientes. En 2 de estos estudios, la cirugía con HIPEC fue precedida por quimioterapia neoadyuvante, mientras que en otro de ellos solo un 42 % de los pacientes la recibieron, para un total de 393 pacientes (191 en el grupo experimental y 202 en el grupo control) (29).

Entre los 393 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora, el uso de HIPEC aumentó significativamente la supervivencia global a 5 años (RR = 0,77; IC 95 %, 0,67-0,90; $p = 0,001$). Este beneficio no se cumple en el grupo de 126 pacientes que no recibió quimioterapia neoadyuvante antes de su inclusión en cualquiera de las dos ramas (RR = 1,14; IC 95 %, 0,69-1,88; $p = 0,599$). Por otra parte, se observó que este beneficio en supervivencia global se materializaba a partir del segundo año desde el procedimiento, con una reducción de la posibilidad de muerte del 36 %, que disminuía con el paso de los años. Ocurre algo similar con la supervivencia libre de enfermedad, con lo que se concluye que el HIPEC permite disminuir el riesgo de recaída en pacientes que han recibido QT neoadyuvante a corto plazo. Solo se mantiene parte de ese beneficio con el tiempo. La HR para SLE en pacientes que reciben HIPEC tras QT neoadyuvante y cirugía de intervalo en estos estudios es de 0,60 (IC 95 %, 0,41-0,87; $p = 0,008$).

- En el ensayo clínico de Lim y cols. (2022) se asignaron aleatoriamente a 184 pacientes con cáncer de ovario de estadio III o IV con enfermedad residual menor de 1 cm a recibir HIPEC (cisplatino de

75 mg/m² durante 90 minutos) o no tras cirugía citorreductora. Después de una mediana de seguimiento de 64,9 meses, la mediana de SLP fue de 18,8 meses en el grupo control frente a 19,8 meses en el grupo con HIPEC. En el subgrupo de pacientes que recibieron HIPEC tras QT neoadyuvante y cirugía de intervalo el beneficio fue mayor, con mediana de SLP de 15,4 frente a 17,4 meses en favor del grupo experimental (HR = 0,60; IC 95 %, 0,37-0,99; $p = 0,04$) (30).

- También en 2022 se publicaron los resultados de Cascales y cols., que llevaron a cabo un ensayo clínico de fase III que asignó aleatoriamente a 71 pacientes con cáncer de ovario tratadas con QT neoadyuvante a recibir cirugía y HIPEC (cisplatino 75 mg/m²) frente a cirugía únicamente. Los resultados mostraron un claro beneficio de recibir HIPEC en esta circunstancia, con una HR para SLE de 0,12 (IC 95 %, 0,02-0,89, $p = 0,038$), sin empeorar calidad de vida (31).
- Van Driel y cols. (2018) mostraron los resultados de otro ensayo clínico de fase III que asignó aleatoriamente a 245 pacientes con CO tratadas con 3 ciclos de QT neoadyuvante a continuar tratamiento con cirugía con o sin HIPEC (cisplatino de 100 mg/m²). El estudio fue positivo para su objetivo primario de SLP (HR 0,66; IC 95 %, 0,50-0,87, $p = 0,003$). También fue positivo para su objetivo secundario de supervivencia global, con una mediana de SG de 33,9 meses frente a 45,7 meses para el grupo de HIPEC (32).
- Por último, Díaz-Montes y cols. condujeron un pequeño ensayo clínico de fase II que incluyó a 19 pacientes con cáncer de ovario, asignadas aleatoriamente a recibir cirugía y HIPEC con carboplatino o cirugía y combinación de QT IP-IV. Ambas ramas recibían posteriormente 6 ciclos de quimioterapia adyuvante (33).

HIPEC en la recaída de cáncer de ovario

Dos ensayos clínicos han estudiado el uso de HIPEC en la recaída del cáncer de ovario.

- Zivanovic y cols. mostraron los resultados de un ensayo clínico de fase II en el que 98 pacientes, a las que se practicó cirugía de citorreducción secundaria, se asignaron aleatoriamente a recibir o no HIPEC con carboplatino de 800 mg/m² durante 90 minutos. El estudio fue negativo tanto para SLP como SG. LA mediana de SLP fue de 12,3 meses en el grupo de HIPEC frente a 15,7 meses en el grupo control (HR = 1,54; IC 95 %, 1-2,37, $p = 0,05$) (34).
- Por otra parte, 120 pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con cirugía de citorreducción secundaria seguida de HIPEC y QT sistémica o cirugía y QT sistémica únicamen-

te. La mediana de supervivencia fue de 26,7 frente a 13,4 meses a favor del grupo tratado con HIPEC. Además, en este grupo de pacientes el beneficio fue independiente de la situación de platinosensibilidad (35).

No se observó beneficio en supervivencia global para el uso de HIPEC en este escenario dentro del metaanálisis referenciado anteriormente. A la luz de estos resultados, y a falta de nuevos estudios en esta circunstancia, el tratamiento con HIPEC en la recaída debe considerarse experimental.

CONCLUSIONES

En los últimos años hemos vivido el avance espectacular de nuevas terapias sistémicas para el tratamiento del CO. Primero surgieron los antiangiogénicos (bevacizumab, estudios GOG-218 e ICON7) (36,37); más recientemente, con el auge de la biología molecular, la determinación de BRCA y el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD/HRP) y el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib) (38-41), se ha conseguido obtener medianas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global nunca antes vistas. La introducción de terapias dirigidas, como bevacizumab y los inhibidores de PARP, ha redefinido el estándar de tratamiento, considerando la quimioterapia IV sin mantenimiento como subóptima. Por todo ello, el uso de la quimioterapia IP se ha abandonado en favor del uso de estas nuevas estrategias de tratamiento. Asimismo, con la información disponible hasta la fecha y a la luz de los resultados de los estudios publicados, tampoco puede recomendarse de forma general el uso de HIPEC tras la cirugía de intervalo, salvo en casos seleccionados individualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España; 2024.
- Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: Overview and perspective. *J Clin Oncol* 2007;25:2867-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8167
- Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Rev* 1986;13:219-42. DOI: 10.1016/0305-7372(86)90007-1
- McClay EF, Howell SB. A review: Intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:1-6. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90099-7
- Markman M, Francis P, Rowinsky E, et al. Intraperitoneal paclitaxel: A possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995;22(Suppl.6):84-7.
- Bookman MA, Brady MF. Intraperitoneal chemotherapy: long-term outcomes revive a long-running debate. *J Clin Oncol* 2015;33:1424-1426. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2797
- Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-5. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.1801
- Recio FO, Piver MS, Hempling RE, et al. Five-year survival after second-line cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998;68:267-273. DOI: 10.1006/gyno.1998.4940
- Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: Results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:694-8. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.694
- Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. Polichemotherapy of ovarian cancer via combined intraperitoneal routes. Technic and preliminary results. *J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)* 1986;15:671-6.
- Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):338-44. DOI: 10.1006/gyno.1994.1220
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5. DOI: 10.1056/NEJM199612263352603
- Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999;56(4):291-6. DOI: 10.1159/000011980
- Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal vs. iv cisplatin in combination with iv cyclophosphamide and epirubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-62.
- Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):55-60. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00340-4
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.1001
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985
- Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: Results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1313-9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.031
- Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-Related Quality of Life During and After Intraperitoneal Versus Intravenous Chemotherapy for Optimally Debulked Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:437-43. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3494
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):735-40. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200311000-00002
- Clinical advisory: NCI issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer [accessed March 1, 2006]. Available at www.nlm.nih.gov/databases/alerts/ovarian_ip_chemo.html
- Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9898
- Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane*

- Database Syst Rev 2006(1):CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub2
24. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016(1):CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub4
 25. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):561-70. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00846.x
 26. Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):834-7. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a29dfe
 27. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with iv versus ip chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma, a GOG/NRG trial (GOG 252). *SGO 2016;Abstract 6*. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.535
 28. Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (ip) versus intravenous (iv) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):bstr LBA5503. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA5503
 29. Filis P, Mauri D, Markozannes G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open* 2022;7(5):100586. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100586
 30. Lim MC, Chang S, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157(5):374-83. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0143
 31. Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2022;29:2617-25. DOI: 10.1245/s10434-021-11087-7
 32. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
 33. Díaz-Montes TP, El-Sharkawy F, Gushchin V, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as initial treatment of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: preliminary results of a phase II randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2018;149:35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.079
 34. Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, et al. Secondary cytoreduction and carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an MSK team ovary phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39(23):2594-604. DOI: 10.1200/JCO.21.00605
 35. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1570-5. DOI: 10.1245/s10434-014-4157-9
 36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
 37. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
 38. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
 39. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
 40. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
 41. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40(34):3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003

Clasificación FIGO

FIGO classification

Cristina Pernaut Sánchez¹, Jesús García-Donas Jiménez²

¹Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. ²HM Hospitales. Centro Integral Oncológico HM Clara Campal. Madrid

Palabras clave:

Clasificación
FIGO. Tumores
ginecológicos.
Estadificación.

Resumen

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realiza una actualización periódica sobre los diferentes tumores ginecológicos, que incluye su clasificación. La utilización de una clasificación estandarizada es fundamental para poder estandarizar y avanzar en el conocimiento y el manejo de los tumores ginecológicos. Las clasificaciones han ido actualizándose en paralelo al progreso en los conocimientos de la clínica, la anatomía patológica, la radiología y la biología molecular de estos tumores. En 2023, por primera vez, se han tenido en cuenta datos de alteraciones moleculares para clasificar el cáncer de endometrio y los carcinosarcomas.

Keywords:

FIGO classification.
Gynecologic tumors.
Staging.

Abstract

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) periodically updates the different gynecologic tumors, including their classification. The use of a standardized classification is essential in order to standardize and advance the knowledge and management of gynecologic tumors. The classifications have been updated in parallel with progress in the knowledge of the clinical, pathological anatomy, radiology and molecular biology of these tumors. In 2023, for the first time, data on molecular alterations have been considered to classify endometrial cancer and carcinosarcomas.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Pernaut Sánchez C, García-Donas Jiménez J. Clasificación FIGO. Rev Cáncer 2024;38(6):280-287

DOI: 10.20960/revcancer.00084

©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):280-287]

Correspondencia:

Cristina Pernaut Sánchez. Hospital Universitario Severo Ochoa. Avda. de Orellana, s/n. 28914 Leganés, Madrid
e-mail: c_pernaut@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) realiza una actualización periódica sobre el conocimiento de los distintos tumores ginecológicos, que incluye también un sistema de clasificación (1-7). Disponer de un sistema de clasificación estandarizado es fundamental a la hora de realizar estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y continuar avanzando en el conocimiento de estos tumores. La clasificación de los tumores de vagina (4) y la de los sarcomas uterinos (6) se remontan a 2009, mientras que otras han ido actualizándose posteriormente (la de la enfermedad trofoblástica gestacional, en el año 2000 [7]; las de ovarios y de trompas de Falopio y peritoneo se actualizaron en 2014 [1]; la de cuello uterino, en 2018 [3], y la de vulva, en 2021 [5]). La última en actualizarse ha sido la de cáncer de endometrio y carcinosarcomas, en 2023 (2), y es la primera que incluye parámetros moleculares a la hora de clasificarlos.

CLASIFICACIÓN FIGO DE LOS DISTINTOS TUMORES GINECOLÓGICOS

Cáncer de ovarios, de trompas de Falopio y de peritoneo

Las clasificaciones FIGO de cáncer de ovarios, de trompas de Falopio y de peritoneo se actualizaron por última vez en 2014. Aunque la tomografía axial computarizada (TAC) puede permitirnos valorar la diseminación peritoneal, la clasificación requiere una estadificación quirúrgica. Debe recogerse el subtipo histológico. Los tumores germinales ováricos tienen su propia clasificación (1) (Tabla I).

Cáncer de endometrio y carcinosarcomas

La clasificación FIGO de cáncer de cuerpo uterino y carcinosarcomas se actualizó en 2023. En 2021 se creó un subcomité de Estadificación del Cáncer Uterino con el objetivo de revisar la clasificación previa, de 2009. A grandes rasgos, la clasificación de la FIGO ha pasado de describir solo la diseminación anatómica del tumor a incluir numerosos parámetros anatomopatológicos y algunas alteraciones moleculares. En la clasificación de 2023 se recomienda, para todos los estadios, recoger el grado, el tipo histológico y, si existe, qué grado de invasión linfovascular. Además, si es posible, también debe recogerse la información de los test de clasificación molecular (POLEmut, MMRd, NSMP y p53abn). Uno de los hitos más relevantes de los últimos años en el conocimiento de la biología del cáncer de endometrio fue la clasificación en subtipos moleculares de TCGA (the Cancer Genome Atlas Program). En esta clasificación se incluyen cuatro grandes subgrupos moleculares (2):

1. POLE o ultramutados: independientemente del estadio, tienen un pronóstico excelente.
2. Inestabilidad de microsatélites alta (MMRd) o hipermutados.
3. Alto número de copias (SCNA-high) o serosos-like: suelen tener una baja tasa de mutaciones y muy frecuentemente se asocian con mutaciones en TP53 y un pronóstico desfavorable. La mayoría corresponde a tumores serosos, pero también hay algunos endometrioides de alto grado y carcinosarcomas.
4. Bajo número de copias (SCNA-low): tiene una baja carga de alteraciones moleculares y baja tasa de mutaciones. En este subgrupo el grado histológico y la expresión de receptores de estrógeno tienen impacto pronóstico.

En la práctica real, lo más habitual es que la clasificación se realiza empleando técnicas subrogadas de inmunohistoquímica (p53, MSH6 y PMS2) y un test molecular (análisis de mutaciones patogénicas de POLE) (2).

Existe un 5 % de tumores que exhiben más de un rasgo. Se les define como “clasificadores múltiples”. En los casos de tumores en los que coexisten mutaciones de POLE o MMRd con p53abn, retienen el buen pronóstico de POLEmut o MMRd, y como tales deben ser clasificados. Todavía hay información limitada sobre los tumores que exhiben simultáneamente POLEmut y MMRd (2).

En la tabla II encontramos la nueva clasificación de 2023, y en la tabla III, la clasificación de los estadios precoces (I y II) con base en los parámetros moleculares (2):

En los cánceres de endometrio precoces (estadios I y II), la estadificación debe ser quirúrgica y esta puede verse modificada por los marcadores moleculares.

Siempre que sea posible y en todos los estadios, debe realizarse la clasificación molecular. Debe añadirse la letra eme (m) antes de indicar la alteración molecular detectada. Las determinaciones moleculares pueden ser realizadas tanto en la biopsia como en la pieza de histerectomía. Aunque MMRd o NSMP no modifiquen la clasificación, también deben indicarse (por ejemplo, estadio II_{MMRd}). En los estadios III o IV basados en hallazgos quirúrgicos o radiológicos, las alteraciones moleculares no modifican el estadio, pero también deberían indicarse (2).

Esta actualización de 2023 de la estadificación FIGO del cáncer de endometrio está siendo objeto de un intenso debate (8-14). Hay consenso en que hay aspectos positivos, como que se tenga en cuenta la carga de afectación tumoral ganglionar (8). Se considera ventajoso otro aspecto de la nueva clasificación cuando existe una afectación sincrónica del endometrio y del ovario (9,10). Con la clasi-

ficación de 2023 se tiene en cuenta el subtipo histológico y ciertos parámetros anatomopatológicos (porcentaje de invasión miometrial, invasión linfovascular, etc.), lo que evita el sobretreatmento en algunos tumores endometrioides de bajo grado que con la clasificación actual se gradarían como estadio IA3, ya que se sabe que su pronóstico es mejor que el de otros subtipo histológicos (8,11).

Sin embargo, hay voces críticas que afirman que la estadiación va a convertirse en algo mucho más complejo

y menos reproducible. En primer lugar, la aplicación de la clasificación molecular no es factible en todos los centros a lo largo del mundo, y esto puede crear una brecha en el manejo de las pacientes, puede dificultar la recopilación de datos epidemiológicos y crear dificultades a la hora de reclutar pacientes en ensayos clínicos (8). Por otra parte, incluye parámetros anatomopatológicos para los que todavía no existe un consenso unánime. Por ejemplo, hay diferentes definiciones para la cuantificación del grado de invasión linfovascular (8,12). La clasificación de la FIGO

Tabla I. Clasificación FIGO de cáncer de ovarios, trompas de Falopio y peritoneo (1)

Estadio I. Tumor confinado al ovario o a la(s) trompa(s) de Falopio
IA: tumor limitado a un ovario (con cápsula intacta) o a la trompa de Falopio, sin células tumorales en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio y sin células tumorales en el líquido ascítico o en lavados peritoneales
IB: tumor limitado a ambos ovarios (con cápsulas intactas) o a las trompas de Falopio, sin células tumorales en la superficie de los ovarios o de las trompas de Falopio y sin células tumorales en el líquido ascítico o en lavados peritoneales
IC: tumor limitado a uno o a ambos ovarios o trompas de Falopio más cualquiera de las siguientes:
IC1: rotura quirúrgica
IC2: la cápsula estaba rota antes de la cirugía o hay células tumorales en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio
IC3: células malignas en el líquido ascítico o en lavados peritoneales
Estadio II. Tumor que afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio y que se extiende a la pelvis (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o peritoneal
IIA: extensión o implantes en el útero, las trompas de Falopio o los ovarios
IIB: extensión o implantes en los tejidos pelvianos intraperitoneales
Estadio III. Tumor que afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio o cáncer peritoneal con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopía fuera de la pelvis o metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIA1: solo afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales*
IIIA1 (i): metástasis de ≤ 10 milímetros
IIIA1 (ii): metástasis de > 10 milímetros
IIIA2: afectación peritoneal microscópica extrapélvica, con o sin metástasis en ganglios linfáticos
IIIB: afectación peritoneal macroscópica extrapélvica de ≤ 2 cm de diámetro mayor, con o sin metástasis en ganglios linfáticos
IIIC: afectación peritoneal macroscópica extrapélvica de > 2 cm de diámetro mayor, con o sin metástasis en ganglios linfáticos (incluyendo extensión tumoral a la cápsula hepática y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
Estadio IV. Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales
IVA: derrame pleural con citología positiva
IVB: metástasis parenquimatosas y a órganos extraabdominales (incluyendo adenopatías inguinales y adenopatías fuera de la cavidad abdominal) †
<i>*La afectación ganglionar retroperitoneal debe demostrarse citológica o histológicamente. †La extensión directa del tumor del omento al bazo o el hígado (estadio IIIC) debe distinguirse de las metástasis parenquimatosas esplénicas o hepáticas (estadio IVB). Si es posible, debe señalarse siempre el posible origen del tumor primario. Los niveles séricos de Ca125 pueden ayudar a predecir quimiosensibilidad, pero no contribuyen a la estadiación.</i>

de 2023 emplea la de la OMS de 2020, pero existen otras (como las de la NCCN o la ICCR) con diferentes puntos de corte. Otro parámetro controvertido es la definición de invasión de la subserosa uterina.

En cuanto a la clasificación molecular, la FIGO no especifica la metodología que debe emplearse, y puede causar efectos deletéreos por las variantes en la detección de las alteraciones de *TP53*, las anomalías en *MMR* y las mutaciones

en *POLE*. En general, lo más habitual es combinar técnicas inmunohistoquímicas con la secuenciación de *POLE*. Sin embargo, estas técnicas subrogadas muchas veces implican problemas de acceso, interpretación y reporte. Por otra parte, la secuenciación de *POLE* ha pasado de limitarse a puntos calientes a estudios de secuenciación de exoma completo incluida en paneles de secuenciación de nueva generación, lo que genera la controversia del manejo de las variantes de significado incierto (8,13).

Tabla II. Clasificación FIGO de cáncer de endometrio*,†

Estadio I. Tumor confinado al cuerpo del útero y el ovario
IA. Tumor limitado al endometrio o de tipo histológico no agresivo, con invasión de menos de la mitad del miometrio sin compromiso del espacio linfovascular o con compromiso focalizado del espacio linfovascular o con enfermedad de buen pronóstico
IA1: tipo histológico no agresivo‡ limitado a un pólipo endometrial o al endometrio
IA2: tipo histológico no agresivo que compromete menos de la mitad del miometrio con o sin invasión focal del espacio linfovascular
IA3§: carcinomas endometriales endometrioides de bajo grado limitados al útero y los ovarios
IB: tipo histológicos no agresivos‡ con invasión de la mitad o más del miometrio, sin invasión del espacio linfovascular
IC: tipos histológicos agresivos limitados a un pólipo endometrial o al endometrio
Estadio II. Invasión del estroma cervical sin extensión fuera del útero o con invasión significativa del espacio linfovascular o tipos histológicos agresivos con invasión miometrial
IIA: invasión del estroma cervical por tipos histológicos no agresivos
IIB: invasión del espacio linfovascular significativa¶ de tipos histológicos no agresivos
IIC: tipos histológicos agresivos con cualquier tipo de compromiso miometrial
Estadio III. Diseminación local o regional del tumor de cualquier subtipo histológico
IIIA: invasión de la serosa uterina, los anejos o ambos (extensión directa o metástasis)
IIIA1: diseminación al ovario o a las trompas de Falopio (excepto cuando se cumplen los criterios para estadio IA3)
IIIA2: invasión de la subserosa uterina o diseminación a través de la serosa uterina
IIIB: metástasis o invasión directa de la vagina o a los parametrios o el peritoneo pélvico
IIIB1: metástasis o invasión directa de la vagina o a los parametrios
IIIB2: metástasis al peritoneo pélvico
IIIC: metástasis a los ganglios pélvicos o paraaórticos
IIIC1: metástasis a los ganglios pélvicos
IIIC1(i): micrometástasis‡
IIIC1(ii): macrometástasis**
IIIC2: metástasis a los ganglios paraaórticos hasta los vasos renales, con o sin afectación de los ganglios pélvicos
IIIC2(i): micrometástasis‡
IIIC2(ii): macrometástasis**

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Clasificación FIGO de cáncer de endometrio*,†

Estadio IV. Diseminación a la mucosa de la vejiga o mucosa intestinal o metástasis a distancia
IVA: invasión de la mucosa de la vejiga o de la mucosa intestinal
IVB: metástasis abdominales peritoneales más allá de la pelvis
IVC: metástasis a distancia, incluyendo metástasis a cualquier ganglio linfático extraabdominal o intraabdominal por encima de los vasos renales
<p><i>*El cáncer de endometrio se estadifica quirúrgicamente y se examina patológicamente. En todos los estadios debe registrarse el grado de la lesión, el tipo histológico y la invasión del espacio linfovascular. Si está disponible y es factible, se recomiendan las pruebas de clasificación molecular (POLE-mut, MMRd, NSMP y p53abn) para disponer de una clasificación pronóstica en grupos de riesgo y como factor que puede influir en la toma de decisiones para la adyuvancia y el tratamiento sistémico. †En el cáncer de endometrio localizado, el procedimiento quirúrgico estándar es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral vía laparoscópica. Los procedimientos de estratificación incluyen omentectomía infracólica en histologías específicas, como los carcinomas serosos e indiferenciados, así como en el carcinosarcoma, por el riesgo de micrometástasis en el omento. La estadiificación ganglionar debe hacerse en las pacientes con riesgo intermedio-alto y riesgo alto. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) puede ser adecuada como alternativa a la linfadenectomía sistemática para este propósito. La BSGC puede considerarse también en las pacientes de bajo riesgo o riesgo bajo-intermedio para detectar metástasis ganglionares ocultas y para detectar la enfermedad verdaderamente confinada al útero. ‡Se consideran histologías no agresivas los carcinomas de endometrio endometrioides de grado 1 y 2. Se consideran histologías agresivas los carcinomas endometrioides de grado 3, los carcinomas serosos, los carcinoma de células claras, mixtos, los carcinomas de tipo mesonefrico, los carcinomas endometriales mucinosos de tipo gastrointestinal, los carcinomas indiferenciados y el carcinosarcoma. Debe tenerse en cuenta que los carcinomas endometrioides de grado 3 son una enfermedad pronóstica, clínica y molecularmente muy heterogénea, y es el subtipo que más se beneficia de aplicar una clasificación molecular. §Los carcinomas endometriales de bajo grado que infiltran tanto el endometrio como el ovario (estadio IA3) se consideran de bajo riesgo y deben distinguirse de la diseminación de un extenso carcinoma al ovario (estadio IIIA1), para lo que deben cumplir los siguientes requisitos: 1) invasión miometrial < 50 %, 2) ausencia de invasión del espacio linfovascular extensa/significativa, 3) ausencia de metástasis adicionales y 4) tumor ovárico unilaterial, limitado al ovario, sin invasión/rotura de la cápsula. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en 2021 invasión del espacio linfovascular significativa como la presencia de ≥ 5 vasos involucrados. ¶Las micrometástasis se consideran afectación metastásica (pN1[m]). El pronóstico de las células tumorales aisladas es incierto y debe ser documentado como pNO(i+). **Según el manual de la octava estadiificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).</i></p>

Tabla III. Estadificación de la FIGO según la clasificación molecular en cáncer de endometrio precoz (2)

Estadio	Hallazgos moleculares en tumores precoces (estadio I y II tras estadiificación quirúrgica)
Ia _m ^{POLEmut}	Carcinoma con mutación en POLE, confinado al cuerpo uterino, con extensión al cuello uterino, independientemente de la invasión linfovascular o el subtipo histológico
IIC _m ^{p53abn}	Carcinoma p53abn confinado al cuerpo uterino con algún grado de invasión del miometrio, con o sin invasión cervical, e independientemente del grado de invasión linfovascular o el subtipo histológico

En algunos artículos se menciona que los anatomopatólogos estaban infrarrepresentados en el subcomité de Estadificación del Cáncer Uterino de la FIGO (8,14).

Cáncer de cuello uterino

La clasificación FIGO de cáncer de cuello uterino se actualizó por última vez en 2018. La estadiificación se realiza en función de los criterios clínicos, radiológicos y patológicos disponibles. En cuanto a las técnicas radiológicas, se permite el empleo de distintas modalidades: ecografía, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) o tomografía por emisión de positrones (PET).

La vejiga y el recto deben evaluarse mediante cistoscopia y sigmoidoscopia en pacientes sintomáticas. La cistoscopia además está recomendada en caso de crecimiento tumoral hacia la cara anterior de la vagina. La sospecha de infiltración de la vejiga o el recto debe confirmarse anatomopatológicamente (3) (Tabla IV).

Cáncer de vagina

La clasificación FIGO de cáncer vagina se actualizó por última vez en 2009. Aunque se trata de una clasificación clínica, la FIGO recomienda emplear técnicas radiológicas (TC, RMN o PET) para guiar la elección del tratamiento. Los hallazgos radiológicos deben quedar regis-

trados como un complemento a la clasificación clínica de la FIGO (4) (Tabla V).

Cáncer de vulva

La clasificación FIGO de cáncer de vulva se actualizó en 2021 y es aplicable a la mayoría de cánceres vulvares, exceptuando el melanoma vulvar. El melanoma de vulva debe estadiarse empleando la clasificación de la AJCC de 2017 (5) (Tabla VI).

Sarcomas uterinos

La clasificación FIGO de sarcomas se actualizó por última vez en 2009. Los carcinosarcomas se clasifican junto

con los carcinomas de endometrio. Existen dos clasificaciones para los sarcomas uterinos: por un lado, los leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial (Tabla VII), y por otro, los adenosarcomas (Tabla VIII).

En caso de presentarse simultáneamente tumores en la cavidad uterina y en ovario/pelvis en asociación con endometriosis ovárica/pélvica, deben clasificarse como tumores primarios independientes (6).

Enfermedad trofoblástica gestacional

La clasificación FIGO de enfermedad trofoblástica gestacional se actualizó en 2000 (7) (Tabla IX).

Tabla IV. Clasificación FIGO de cáncer de cérvix de 2018 (3)

Estadio I. Carcinoma limitado al cuello uterino (debe descartarse extensión al cuerpo uterino)
IA: carcinoma diagnosticado por microscopía, con una profundidad de invasión ≤ 5 mm*
IA1: invasión estromal ≤ 3 mm de profundidad
IA2: invasión estromal > 3 mm pero ≤ 5 mm de profundidad
IB: invasión estromal > 5 mm de profundidad con lesión limitada al cuello uterino [†]
IB1: lesión > 5 mm de profundidad y ≤ 2 cm de diámetro máximo
IB2: lesión > 2 y ≤ 4 cm de diámetro máximo
IB3: lesión > 4 cm de diámetro máximo
Estadio II. Extensión del tumor más allá del útero, pero sin extensión al tercio inferior de la vagina o a la pared de la pelvis
IIA: afectación de hasta los tercios superiores de la vagina sin compromiso de parametrios
IIA1: lesión ≤ 4 cm de diámetro máximo
IIA2: lesión > 4 cm de diámetro máximo
IIB: compromiso parametrial pero no afectación de la pared de la pelvis
Estadio III. El tumor invade el tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o riñón no funcionante o invade la pared de la pelvis o afecta a los ganglios paraaórticos
IIIA: extensión a tercio inferior de la vagina, pero no afectación de la pared de la pelvis
IIIB: extensión a la pared de la pelvis o hidronefrosis o riñón no funcionante (excepto que se conozca otra causa)
IIIC: afectación de ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos (incluyendo micrometástasis) [‡] , independientemente del tamaño y de la extensión del tumor (con anotación de r y p) [§]
IIIC1: solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2: metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
Estadio IV. El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa del recto o la vejiga (probado con biopsia)
IVA: diseminación a órganos pélvicos adyacentes
IVB: diseminación a órganos a distancia
<i>*Deben usarse estudios de radiología y anatomía patológica si estuviesen disponibles. Pueden utilizarse para complementar los hallazgos clínicos para determinar el tamaño tumoral y la extensión en todos los estadios. Los hallazgos anatomopatológicos se consideran más importantes que los radiológicos y clínicos. La profundidad de la invasión debe medirse desde la base del epitelio (superficial o glandular) del que se origina. [†]El compromiso del espacio vascular (venoso o linfático) no debe alterar la estadiación. La extensión lateral de la lesión ya no se tiene en cuenta. [‡]La presencia de células tumorales aisladas no cambia el estadio, pero debe reflejarse. [§]Debe añadirse la letra r (radiográfico) o p (patológico) para indicar el método empleado para el diagnóstico del estadio IIIC. Debe documentarse el tipo empleado de modalidad de técnica de imagen o patología. Si hubiese dudas, debe asignarse el menor estadio.</i>

Tabla V. Clasificación FIGO de cáncer de vagina (4)

Estadio I. Tumor limitado a la vagina
Estadio II. El tumor invade los tejidos paravaginales, pero no la pared pélvica
Estadio III. El tumor se extiende a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o riñón no funcionante, con o sin metástasis a ganglios inguinales
Estadio IV. El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o compromete la mucosa de la vejiga o el recto o hay metástasis a distancia
IVA: El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o compromete la mucosa de la vejiga o del recto
IVB: Metástasis a distancia

Tabla VI. Clasificación FIGO del cáncer de vulva (5)

Estadio I. Tumor confinado a la vulva
IA: tumor ≤ 2 cm de tamaño con invasión estromal ≤ 1 mm*
IB: tumor > 2 cm de tamaño con invasión estromal > 1 mm*
Estadio II. Tumor de cualquier tamaño que se extiende al tercio inferior de la uretra, al tercio inferior de la vagina o al tercio inferior del ano sin metástasis ganglionares
Estadio III. Tumor de cualquier tamaño que se extiende a la parte superior de los tejidos perineales adyacentes o a cualquier número de ganglios no fijos y no ulcerados
IIIA: tumor de cualquier tamaño que se extiende a los dos tercios superiores de la uretra, a los dos tercios superiores de la vagina, a la mucosa de la vejiga o el recto o metástasis ganglionares regionales [†] ≤ 5 mm
IIIB: metástasis ganglionares regionales [†] > 5 mm
IIIC: metástasis ganglionares regionales [†] con afectación extracapsular
Estadio IV. Tumor de cualquier tamaño fijo al hueso o cualquier número de ganglios fijos o ulcerados o metástasis a distancia
IVA: tumor fijado a los huesos pélvicos o ganglios metastásicos fijos o ulcerados
IVB: metástasis a distancia
<i>*La profundidad de la invasión se mide desde la membrana basal de la cresta de la rete más profunda, adyacente, displásica y libre de tumor hasta el punto más profundo de la invasión. †Regional se refiere a ganglios linfáticos inguinales y femorales.</i>

Tabla VII. Clasificación FIGO de leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial (6)

Estadio I. Tumor limitado al útero
IA: tumor ≤ 5 cm de diámetro máximo
IB: tumor > 5 cm de diámetro máximo
Estadio II. Diseminado más allá del útero, pero confinado a la pelvis
IIA: tumor que infiltra los anejos
IIIB: compromiso de otros tejidos pélvicos
Estadio III. El tumor invade otros tejidos abdominales (no solo protruye al abdomen)
IIIA: una localización
IIIB: más de una localización
IIIC: metástasis en ganglios pélvicos o paraaórticos
Estadio IV
IVA: el tumor invade la vejiga o el recto
IVB: metástasis a distancia

Tabla VIII. Clasificación FIGO de adenocarcinomas (6)

Estadio I. Tumor limitado al útero	
IA:	tumor limitado al endometrio / endocervix sin invasión del miometrio
IB:	invasión ≤ 50 % del miometrio
IC:	invasión > 50 % miometrio
Estadio II. El tumor se extiende a la pelvis	
IIA:	tumor que infiltra los anejos
IIB:	tumor que se extiende a otros tejidos extrauterinos pélvicos
Estadio III. El tumor invade otros tejidos abdominales (no solo protruye al abdomen)	
IIIA:	una localización
IIIB:	más de una localización
IIIC:	metástasis en ganglios pélvicos o paraaórticos
Estadio IV	
IVA:	el tumor invade la vejiga o el recto
IVB:	metástasis a distancia

Tabla IX. Clasificación FIGO de enfermedad trofoblástica gestacional (7)

Estadio I. Tumor trofoblástico gestacional estrictamente confinado al útero
Estadio II. Tumor trofoblástico gestacional que se extiende a los anejos o a la vagina, pero confinado al aparato genital
Estadio III. Tumor trofoblástico gestacional que metastatiza a los pulmones, con o sin afectación del tracto genital
Estadio IV. Otras localizaciones metastásicas

BIBLIOGRAFÍA

- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol and Obstetrics* 2021;155(S1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol* 2023;34(5):e85. DOI: 10.3802/jgo.2023.34.e85
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(S1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865
- Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynecol and Obstet* 2021;155(S1):19-27. DOI: 10.1002/ijgo.13867
- Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(S1):7-18. DOI: 10.1002/ijgo.13881
- Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:51-8. DOI: 10.1002/ijgo.12613
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(S1):86-93. DOI: 10.1002/ijgo.13877
- McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, Howitt BE, McAlpine JN, Nucci MR, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *Int J Gynecol Cancer* 2023;34(1):138-43. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004981
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
- Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, Scambia G, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecologic Oncol* 2024;184:245-53. DOI: 10.1016/j.jgyn.2024.02.002
- Schwameis R, Fanfani F, Ebner C, Zimmermann N, Peters I, Nero C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients – An international pooled analysis of three ESGO accredited centres. *Eur J Can* 2023;193(2023):113317. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113317
- Berek JS, Matias-Guiu X. Response: FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstetrics* 2023;163(1):331. DOI: 10.1002/ijgo.15046
- Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur J Cancer* 2023;193:113318. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113318
- Zheng W. 2023Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. *Cancers (Basel)* 2023;15(16):4101. DOI: 10.3390/cancers15164101

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,

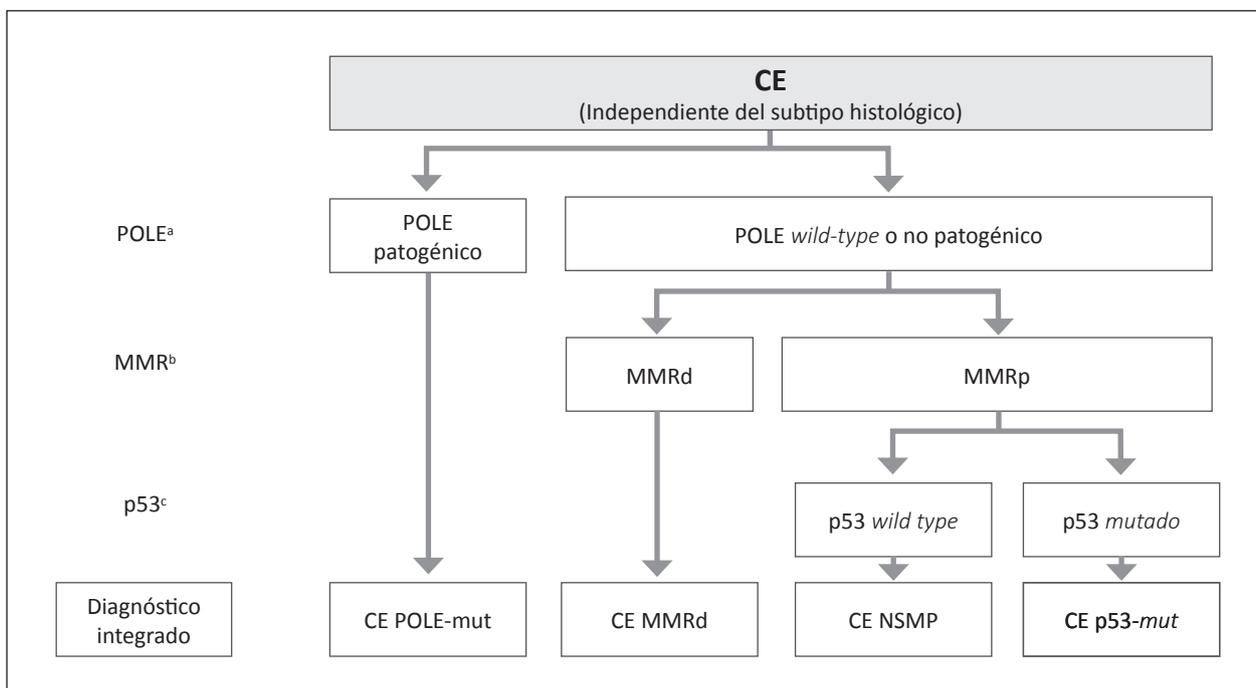


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la clasificación molecular integrada del CE. CE: cáncer de endometrio; MMR: mismatch repair; MMRd: mismatch repair deficient; MMRp: mismatch repair proficient; NSMP: no specific molecular profile; p53-mut: p53-mutado; POLE: polimerasa épsilon; POLEmut: polimerasa épsilon 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 citorrreductora 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, Slomovitz 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

Estratificación patológica del cáncer de endometrio inicial

Pathological staging in early endometrial carcinoma

Esther Moreno-Moreno¹, Amanda Rodríguez-Villena¹, Irene Carretero-Barrio², José Palacios², Belén Pérez Mies²

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. CIBERONC. Madrid

Resumen

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna más común del tracto genital femenino y la cuarta más frecuente en mujeres. Tradicionalmente, el CE se ha clasificado en dos tipos: de tipo I, CE de bajo grado (G1-G2), subtipo endometriode de buen pronóstico, y de tipo II, CE de alto grado (G3), no endometrioides de mal pronóstico. Sin embargo, esta clasificación tradicional no abarca toda la heterogeneidad del CE. En 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) describió cuatro subtipos moleculares con diferentes implicaciones pronósticas: CE POLE mutado, CE con inestabilidad de microsatélites, CE copy number low y CE copy-number high. Esta clasificación puede realizarse de forma subrogada en la práctica clínica, lo que mejora la caracterización del CE. La clasificación FIGO de 2023 combina la clasificación molecular subrogada y parámetros histológicos para mejorar la estratificación del riesgo del carcinoma en estadios iniciales y personalizar los tratamientos de manera más efectiva.

Palabras clave:

Carcinoma.
Endometrio.
Estratificación.
Riesgo.

Abstract

Endometrial cancer (EC) is the most common malignant neoplasm of the female genital tract and the fourth most frequent in women. Traditionally, EC has been classified into two types: Type I, low-grade EC (G1-G2), endometrioid subtype with a good prognosis, and Type II, high-grade EC (G3), non-endometrioid with a poor prognosis. However, this traditional classification does not cover the full heterogeneity of EC. In 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) described four molecular subtypes with different prognostic implications: POLE-mutated EC, microsatellite instability EC, copy-number low EC, and copy-number high EC. This classification can be applied in clinical practice through surrogate methods, improving the characterization of EC. The 2023 FIGO classification combines surrogate molecular classification with histological parameters to enhance risk stratification at early stages and personalize treatments more effectively.

Keywords:

Carcinoma.
Endometrial.
Stratification. Risk.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Moreno-Moreno E, Rodríguez-Villena A, Carretero-Barrio I, Palacios J, Pérez Mies B. Estratificación patológica del cáncer de endometrio inicial. Rev Cáncer 2024;38(6):296-306

DOI: 10.20960/revcancer.00088

©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):296-306]

Correspondencia:

Belén Pérez Mies. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. M-607, km 9,100. 28034 Madrid
e-mail: bperezm@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Constituye la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres (1,2). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que en 2023 habrá 7171 casos nuevos de cáncer de útero en España, solo por detrás del cáncer de mama, de colon y de pulmón (3).

Tradicionalmente los CE se han dividido en dos categorías:

1. Tipo I: CE que se caracterizan por ser de bajo grado (G1-G2), subtipo endometriode, por presentarse en estadios precoces, ser sensibles a progestágenos y mostrar buen pronóstico. Afecta a mujeres perimenopáusicas, generalmente en el contexto de una hiperplasia endometrial, habitualmente secundaria a una hiperestimulación estrogénica sin contraposición de progestágenos. Por tanto, la obesidad, la nuliparidad, la anovulación o la administración exógena de estrógenos son factores de riesgo para este tipo de carcinoma (4,5).
2. Tipo II: CE que se caracterizan por ser de alto grado (G3), subtipo no endometriode, por presentarse en estadios avanzados, mostrar menor sensibilidad a progestágenos y ser de peor pronóstico. Son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, en contexto de un endometrio atrófico y en ausencia de estimulación estrogénica. Representan en torno al 20-30 % de los casos (4,5).

Sin embargo, esta clasificación dicotómica no puede explicar la alta heterogeneidad morfológica y molecular del CE ni justificar las variaciones en el comportamiento biológico de CE de histologías similares. En 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) publicó una clasificación molecular del CE en cuatro subtipos con correlación pronóstica que revolucionó el abordaje del CE. El grupo 1 corresponde a los CE POLE mutados con buen pronóstico (7 % de los casos). El grupo 2 son los CE con inestabilidad de microsatélites (MSI) (28 %) de pronóstico intermedio. El grupo 3 son CE *copy-number-low* o con pocas alteraciones cromosómicas, también de pronóstico intermedio (39 %), y el grupo 4 son los CE *copy-number high* o con alteraciones en *TP53* (26 %) de mal pronóstico (6). En la actualidad, además clasificar histológicamente los CE según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2020, es ideal realizar una clasificación molecular subrogada del tumor. En este sentido, la última clasificación FIGO de 2023 integra histología y clasificación molecular para realizar una correcta estratificación del riesgo de cada paciente y así personalizar adecuadamente los tratamientos adyuvantes (2,5-7).

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Según la clasificación OMS 2020, estos son los subtipos histológicos del carcinoma de endometrio (Fig. 1):

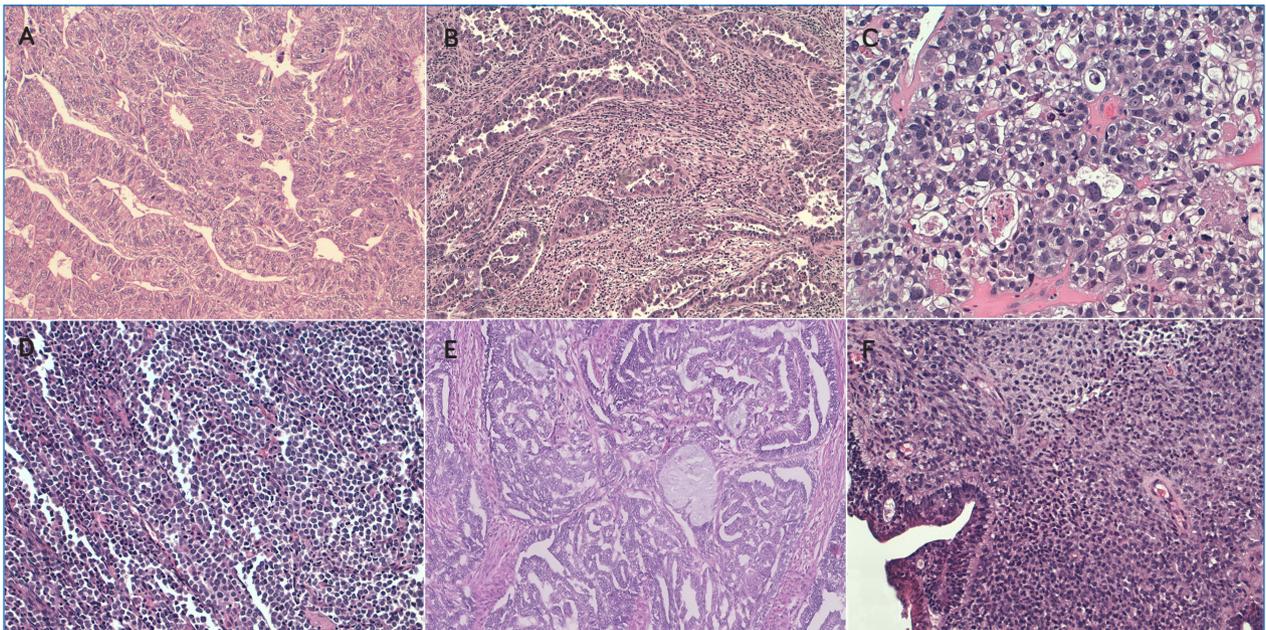


Fig. 1. Tipos histológicos de carcinoma de endometrio. A. Carcinoma endometriode. B. Carcinoma seroso. C. Carcinoma de células claras. D. Carcinoma indiferenciado. E. Carcinoma mesonefrico-like. F: Carcinosarcoma.

1. Carcinoma de endometrio endometriode (CEE): es el subtipo histológico más frecuente (80 %), con la hiperplasia endometrial atípica como lesión precursora. Se caracteriza por mostrar estructuras glandulares revestidas por células cuboideas o cilíndricas con presencia de pseudoestratificación nuclear. Algunos de ellos pueden tener diferenciación mucinosa o escamosa. El grado histológico: el bajo grado (G1-G2) y el alto grado (G3) vienen dados en función del porcentaje del patrón de crecimiento sólido (< 0 o ≥ 50 %, respectivamente) o la presencia de patrón cribiforme, aunque a los casos de atipia marcada, similar a la de un carcinoma seroso, se añade un grado. Los CEE de bajo grado se caracterizan por expresión fuerte y difusa de receptores hormonales. Los casos de alto grado pueden ser difíciles de diferenciar del carcinoma seroso, aunque la pérdida de expresión de ARID-A1, PTEN o proteínas reparadoras apoya el diagnóstico de CEE G3. Algunas de las mutaciones más frecuentemente encontradas son las producidas en los genes *PTEN*, *FGFR2*, *ARID1A*, *CTNNB1*, *PIK3CA* o *PIK3R1* (2). Alteraciones en *TP53* pueden presentarse en el 2-5 % de CEE G1-G2 y en un 20 % de los G3, lo que les confiere mucho peor pronóstico (2).
2. Carcinoma de endometrio seroso (CES): supone el 10 % de los CE, pero es el responsable de hasta el 40 % de las muertes por CE. La mayoría se produce en mujeres posmenopáusicas. Histológicamente tienen patrones variables: papilar, glandular o sólido, siempre con marcada atipia citológica y un alto índice mitótico. Casi todos presentan mutaciones en *TP53* y, por tanto, un patrón inmunohistoquímico (IHQ) mutado de p53 (2).
3. Carcinoma de endometrio de células claras (CECC): supone < 10 % de los CE. Se caracteriza por presentar células poligonales/cuboideas con citoplasma claro o eosinófilo y apariencia *hobnail*. Conforman un patrón túbulo-quístico, papilar, con ejes hialinos o sólidos, aunque más del 80 % de los casos presenta al menos dos patrones. A nivel inmunohistoquímico tienen positividad para napsina-A y HNF-1 β . Generalmente son negativos para receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP). Presentan heterogeneidad molecular y muestran solapamiento con otros tipos histológicos. Algunas de las alteraciones moleculares más frecuentemente encontradas son en los genes *ARID1A*, *PPP2R1A*, *TP53*, *PIK3CA* o *PIK3R1* (8).
4. Carcinoma de endometrio mixto (CEM): tipo histológico constituido por 2 carcinomas endometriales diferentes, que suponen el 10 % de los CE. El componente minoritario debe suponer, al menos, el 5 % del área tumoral. Se considera de alto grado por definición, agrupado en la categoría de carcinomas no endometrioides. Pueden observarse características moleculares propias de cada componente, si bien en ocasiones se identifica cierto solapamiento o ambigüedad molecular (8).
5. Carcinomas de endometrio indiferenciado/desdiferenciado (CEI/D): suponen el 2 % de los CE. El CE desdiferenciado está formado por un CE de bajo grado en continuidad con áreas de células discohesivas y monótonas que puede mostrar morfología epiteliode, fusiforme, rabdoide o células gigantes bizarras, en ocasiones sobre estroma mixoide. El CE indiferenciado solo estaría formado por este último componente. Molecularmente presentan alteraciones en complejo de proteínas SWI/SNF (*SWI/SNF/Sucrose Non-Fermentable*), lo que se asocia al proceso de desdiferenciación. Suelen mostrar expresión focal para citoqueratinas y EMA. Son negativos para PAX8 y receptores hormonales, con expresión *wild-type* para p53. La tinción para E-cadherina suele ser mínima o ausente y algunos de los casos pueden mostrar pérdida de SMARCA4, INI-1 o ARID-A1. La pérdida de expresión de proteínas reparadoras se observa en el 50-60 % de los casos, que resulta consistente con su alteración molecular más frecuente y resulta de gran ayuda para realizar el diagnóstico (8,9).
6. Carcinosarcoma (CS): supone el 5 % de los CE. Es una neoplasia bifásica agresiva compuesta por dos componentes epitelial y mesenquimal malignos entremezclados, aunque podría predominar un componente sobre otro. Se conoce que el componente de sarcoma está clonalmente relacionado con el carcinoma y proviene de una transdiferenciación por alteraciones de la diferenciación epitelio-mesénquima. El componente de sarcoma puede ser de tipo homólogo o heterólogo (tejidos mesenquimales extrauterinos como el rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma). Con mucha frecuencia (90 %) presentan mutaciones en *TP53* (8,10).
7. Carcinoma de endometrio neuroendocrino (CEN): tipo histológico raro que representa menos del 1 %. Se caracteriza por la expresión de al menos un marcador neuroendocrino (sinaptofisina, cromogranina o CD56) en al menos el 10 % de las células tumorales, con morfología acorde. Es más frecuente que se encuentre formando parte de un carcinoma mixto que de forma pura (8).
8. Carcinoma de endometrio mesonéfrico-like (CEMf): entidad rara, reconocida en la última edición de la OMS, con hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos superponibles al carcinoma mesonéfrico de cérvix. Puede mostrar diferentes patrones de crecimiento: tubular, glandular, retiforme, tipo cordones sexuales, papilar, *hobnail* o glomeruloide. Son tumores de mal pronóstico,

por lo que es importante reconocerlos, aunque con frecuencia se confunden con otros subtipos histológicos. Inmunohistoquímicamente se caracteriza por expresión de CD10, Gata3 y TTF1, con negatividad o positividad débil/focal para RE, RP y p16, así como expresión *wild-type* de p53. Molecularmente se caracterizan por presentar mutaciones de *KRAS* en el 85 % de los casos (11).

9. Carcinoma de endometrio de tipo gástrico (CEG): neoplasia mucinosa infrecuente que se asemeja al adenocarcinoma de tipo gástrico endocervical. Los criterios diagnósticos son muy estrictos e incluyen: 1: citoplasma voluminoso, eosinófilo o pálido claro con bordes regulares definidos o células globet, en ausencia de otros tumores primarios; 2: positividad al menos focal para uno o más marcadores gastrointestinales (CK20, CDX2 y MUC6); 3: ausencia de componente endometriode; 4: receptor de estrógenos < 5 %, y 5: exclusión de que se trate de un carcinoma cervical no asociado a VPH (8,12).

La nueva clasificación FIGO 2023 agrupa los tumores en histologías no agresivas (CEE de grados 1 y 2) y agresivas (resto de subtipos) para realizar la estratificación de los carcinomas de endometrio en estadios iniciales, por lo que una correcta caracterización histológica es fundamental para poder personalizar los tratamientos (13).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

En 2013, TCGA Research Network propuso cuatro categorías moleculares de CE, de alto valor pronóstico y con hallazgos clínicos y patológicos distintivos (6):

1. Grupo 1 POLE mutados / ultramutados (7 %). Este grupo se caracteriza por presentar mutaciones somáticas en el dominio exonucleasa de POLE (polimerasa epsilon), que codifica para la subunidad catalítica del ADN polimerasa epsilon y que participa en la reparación y en la replicación del ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear. Los tumores ultramutados muestran altas tasas de mutación (232×10^{-6} mutaciones por megabase). Este grupo muestra un excelente pronóstico, independientemente de la presencia de permeación linfovascular o del grado histológico. Se relaciona con variables clínico-patológicas, como edades tempranas de presentación, estadios precoces, carcinomas de alto grado o morfología ambigua y frecuente infiltración por linfocitos intratumorales (6-8,13). En la nueva clasificación FIGO 2023, los carcinomas de endometrio limitados al útero, POLE mutados, corresponderían al estadio IAm_{POLEmut} independientemente del tipo, del grado histológico y de la permeación linfovascular (13).
2. Grupo 2 MMRd/hipermutados (28 %): se caracteriza por mostrar proteínas reparadoras funcionalmente alteradas, que son las responsables de la corrección de errores en el proceso de replicación y combinación del ADN, incluida el área de microsátélites. Se caracterizan por una frecuente inestabilidad de microsátélites, mayoritariamente causada por hipermetilación del promotor de *MLH1*, y una alta tasa de mutación (18×10^{-6} mutaciones por megabase). Este grupo incluye CE de bajo y alto grado y se caracteriza por un pronóstico intermedio. Se ha relacionado con variables histológicas, como el patrón cribiforme o mucinoso, así como con una mayor presencia de linfocitos intratumorales. En menor medida la inestabilidad de microsátélites se debe a mutaciones somáticas o en línea germinal de los genes *MMR* (*mismatch repair*). Esta última es la alteración característica del síndrome de Lynch, en el que se ve aumentada la susceptibilidad para cáncer de endometrio y cáncer colorrectal (6-8,13).
3. Grupo 3 *copy-number low / endometriode-like* (39 %): se caracterizan por una baja tasa mutacional ($2,9 \times 10^{-6}$ mutaciones por megabase), sin inestabilidad de microsátélites o mutación en POLE y una baja tasa de alteraciones somáticas en el número de copias. Principalmente incluye al CE de bajo grado, por lo que se compara con la categoría de tipo I de la clasificación de Bokhman y muestran pronóstico intermedio. Sin embargo, es un grupo con gran heterogeneidad morfológica, clínica y pronóstica, con casos de evolución favorable a tumores de mayor agresividad. Esto puede explicarse por la enorme heterogeneidad molecular que acompaña a este subgrupo. Con frecuencia se detectan otras alteraciones moleculares, como las encontradas en las vías PI3K/Akt o Wnt. Es el grupo más frecuente (6-8,13).
4. Grupo 4 *copy-number high / seroso-like* (26 %): se caracterizan por una tasa mutacional baja ($2,3 \times 10^{-6}$ mutaciones por megabase), pero una alta tasa de alteraciones somáticas en el número de copias. Se identifican mutaciones en *TP53* en el 90 % de los casos y, por tanto, presentan patrones anormales de tinción de p53. Principalmente incluye a los carcinomas serosos y se comparan con la categoría de tipo II de la clasificación de Bokhman. Es el grupo de peor pronóstico (6-8,13). En la nueva clasificación FIGO 2023, los casos con alteración en p53 limitados al útero corresponderían al estadio IICm_{p53abn} independientemente del espesor de infiltración, del tipo o del grado histológico o la permeación linfovascular (13).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR SUBROGADA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Con la intención de realizar una clasificación molecular subrogada más accesible a los laboratorios de anatomía patológica y así facilitar su aplicación clínica, se han propuesto los siguientes biomarcadores: expresión inmunohistoquímica de proteínas reparadoras MSH2/MSH6 y MLH1/PMS2 como marcador subrogado de MSI, el análisis mutacional de *POLE* y la expresión inmunohistoquímica de p53 como marcador subrogado de mutaciones en *TP53*.

Los principales algoritmos desarrollados son ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) y el sistema transPORTEC (Fig. 2). El primero es secuencial, se detiene cuando encuentra alguna alteración molecular, y el segundo hace todos los biomarcadores en paralelo. Pueden identificarse casos "multiclasificados o clasificadores múltiples", que combinan más de una alteración (MMRd/p53abn, POLEmut/p53abn, MMRd/POLEmut/p53abn o MMRd/POLEmut) (14-16). Los tumores multiclasificados suponen el 5 % de los casos y su pronóstico suele estar determinado por la alteración molecular *driver*, en la que la categoría POLEmut prevalece sobre las otras firmas, así como el estatus MMRd prevalece sobre p53 (8).

El sistema de reparación del ADN es un mecanismo pos-replicación que identifica y corrige errores que hayan po-

dido producirse en la secuencia de pares de bases o en las inserciones o deleciones de pares de bases durante la síntesis o recombinación del ADN. Las proteínas reparadoras MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6 detectan errores en los pares de bases, reparándolos. Cuando hay alteraciones en los genes que codifican estas proteínas se produce un aumento de la tasa de mutaciones espontáneas y el riesgo de tumores a largo plazo. Los microsatélites, secuencias de entre 1 y 6 nucleótidos repetidas en tándem, son especialmente susceptibles a estos errores, de forma que la alteración de los genes de la reparación induce secundariamente un estado de inestabilidad en los microsatélites, motivo por el que los términos de deficiencia de proteínas reparadoras (MMRd) e inestabilidad de microsatélites (MSI) se usan de forma indistinta (17).

Las altas tasas de concordancia entre el estudio IHQ de las proteínas MMR y la presencia de inestabilidad de microsatélites (86-99 %) hace que sea la técnica elegida por la mayoría de los laboratorios. Los tejidos normales y las neoplasias con expresión conservada de proteínas reparadoras (MMRp) expresan en su núcleo la proteína, mientras que las neoplasias con déficit de expresión de proteínas reparadoras (MMRd) presentarán pérdida de la expresión de la proteína con control interno en el tejido normal adyacente o el propio estroma y microambiente inmune del tumor (Fig. 3).

Al tratarse de heterodímeros, la pérdida será generalmente por parejas (MLH1/PMS2 o MSH2/MHS6).

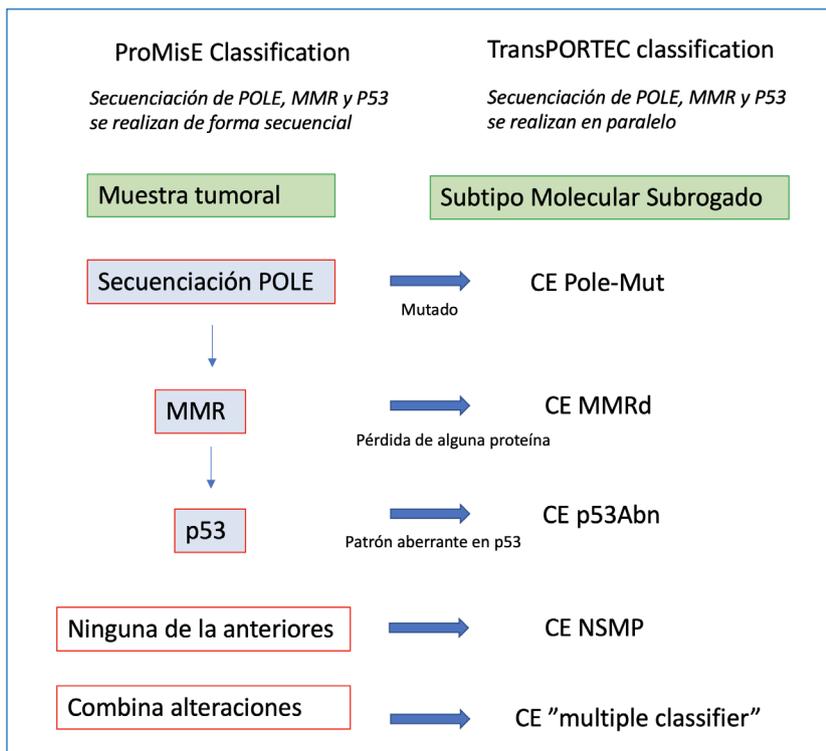


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico utilizado por los sistemas ProMisE y transPORTEC para la clasificación molecular subrogada del carcinoma de endometrio.

PMS2 y MSH6 solo pueden expresarse en presencia de MLH1 y MSH2 y, por tanto, hay 4 patrones típicos de tinción IHQ que indican de forma subrogada la alteración en el gen correspondiente:

1. Pérdida de MLH1/PMS2 por alteraciones en MLH1.
2. Pérdida de MSH2/MSH6 por alteración en MSH2.
3. Pérdida de MSH6 aislada, que se debe a alteraciones en MSH6.
4. Pérdida aislada de PMS2, que se debe a alteraciones en PMS2.

Por este mismo motivo, para realizar el *screening* en cáncer de endometrio, podría utilizarse únicamente PMS2 y MSH6 (17,18). Patrones anormales de tinción, como pueden ser tinciones débiles, tinciones parcheadas o subclonales, tinciones citoplasmáticas o alteraciones en la expresión tras tratamientos neoadyudantes, pueden identificarse en casos con alteraciones en los genes de la reparación. Si existen dudas en cuanto al resultado, es conveniente realizar una prueba molecular de MSI confirmatoria. En el caso de que la pérdida sea en PMS2/MLH1, conviene realizar una prueba de metilación del promotor de MLH1 para conocer si la alteración se debe a cambios epigenéticos (17).

Por otro lado, las alteraciones moleculares de *TP53* pueden conllevar ganancia o pérdida de función. La ganancia da como resultado la acumulación de p53 en el núcleo, que resulta en una sobreexpresión fuerte y difusa, por falta de degradación, mientras que la pérdida de función se asocia a pérdida de expresión de p53 (patrón *null*). Ambos mecanismos se aceptan como marcadores IHQ subrogados de mutaciones en *TP53* (19). Más raramen-

te se identifican casos con patrón citoplasmático de p53, también considerado como marcador IHQ subrogado de alteración del gen (Fig. 4). La expresión conservada en salpicados núcleos tumorales se categoriza como “p53 *wild-type*” (p53wt) (20,21).

Los marcadores subrogados de las mutaciones de *POLE* todavía no se han identificado. Sin embargo, el uso de secuenciación de Sanger, así como paneles de *Next Generation Sequencing* (NGS), son opciones aceptables (19). Algunos grupos han realizado el intento de encontrar marcadores para el grupo POLEmut, como es el caso de la pérdida IHQ de ATM, pero todavía ninguno aprobado (22).

Algunos estudios han comparado la eficacia de realizar la clasificación molecular subrogada por métodos IHQ frente a NGS, señalando los beneficios de cada una de las técnicas. Mientras que el estudio subrogado con IHQ puede beneficiarse de ser una técnica más disponible, económica, rápida y apta para biopsias pequeñas, la realización de NGS puede aportar información genética adicional, aunque su uso está limitado a material de mayor calidad y a un mayor coste (23).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN ESTADIOS INICIALES

El CE muestra una supervivencia global relativamente buena, lo que puede explicarse por la alta prevalencia del CE de

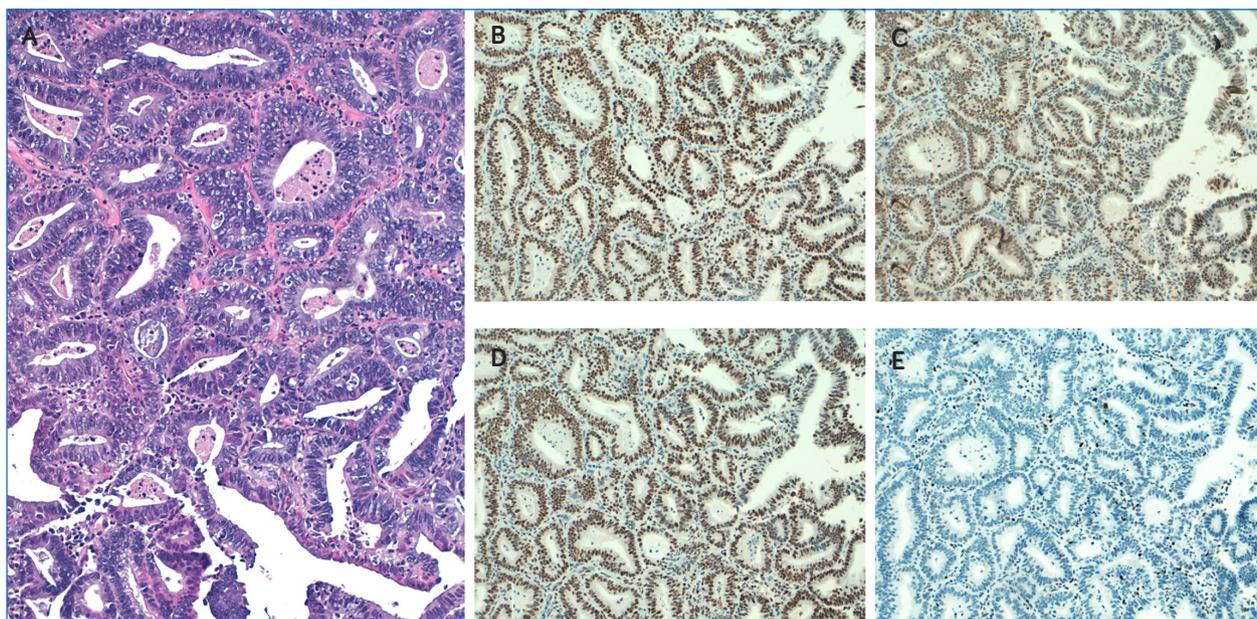


Fig. 3. Ejemplo de carcinoma de endometrio de bajo grado subtipo molecular MMRd/hipermutado. A. Hematoxilina-eosina. B. MLH1 (expresión nuclear conservada). C. PMS2 (expresión nuclear conservada). D. MSH2 (expresión nuclear conservada). E. MSH6 (pérdida de expresión en los núcleos neoplásicos).

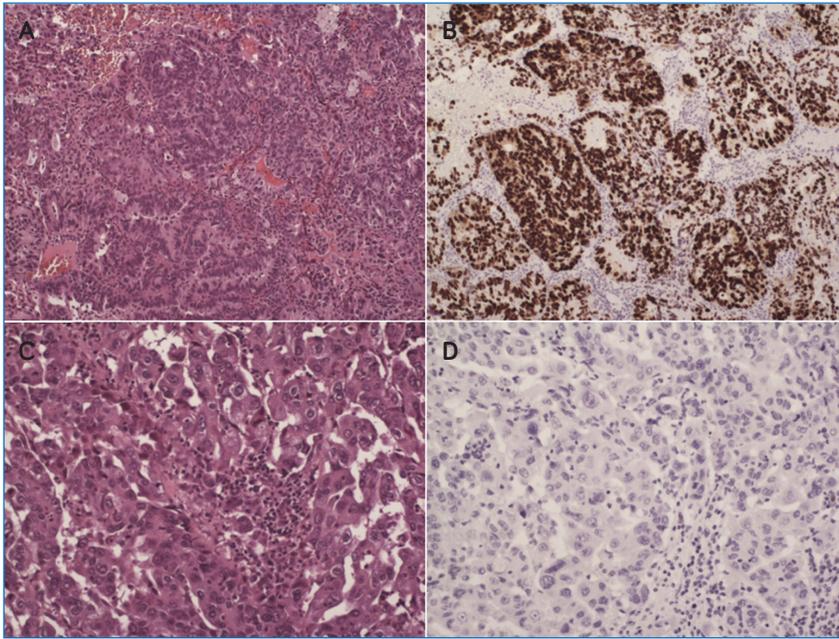


Fig. 4. Ejemplos de carcinoma de endometrio de alto grado, subtipo p53abn: A y B. Carcinoma endometriode de alto grado (hematoxilina-eosina y sobreexpresión de p53 o patrón mutado). C y D. Carcinoma seroso (hematoxilina-eosina y ausencia completa de p53 o patrón mutado tipo null).

bajo grado, en general de buen pronóstico. Sin embargo, entre un 10 y un 15 % de los casos de bajo riesgo experimentan recidivas y un 50 % de los casos de alto riesgo no recaen (24). Identificar de manera precoz los casos con mayor riesgo de recidiva continúa siendo un reto. Además de algunos parámetros clínicos o histopatológicos clásicos, están realizándose varios intentos para buscar alteraciones moleculares alternativas a las conocidas que permitan una mejor estratificación del riesgo, sobre todo en los casos categorizados como subtipo molecular no específico.

Factores de riesgo clásicos

Los parámetros que tradicionalmente se han asociado a un mayor riesgo de recaída en CE en estadios iniciales son: profundidad de invasión miometrial, tipo y grado histológicos y la presencia de invasión linfovascular (ILV) (1,24). Dentro de estos parámetros clínico-patológicos, la ILV tiene un importante valor pronóstico, como factor independiente de riesgo de recaída (25). Actualmente es un parámetro importante que debe detallarse siguiendo el criterio de invasión focal (hasta 5 focos) o extensa (más de 5 focos de invasión) (13).

Dada su importancia, la invasión vascular debe ser clara y conviene ser estricto con los criterios que se emplean para su identificación y cuantificación, evitando fenómenos de retracción o ayudándose de técnicas como D2-40 (26).

Por otro lado, está clara la asociación entre el estadio tumoral o el grado histológico con recidiva, en los que

estadios FIGO avanzados y los clásicos carcinomas de tipo II (carcinomas de alto grado o seroso-like) se asocian a un peor pronóstico (24,27). Por todo esto, la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Europea de Patología (ESP) publicaron sus guías proponiendo unas categorías de riesgo del CE en función del tipo histológico, del grado, de la ILV y del estadio tumoral. Esta estratificación clásica del riesgo de recaída, junto a otras variables moleculares, son las que actualmente están utilizándose a la hora de ajustar el tratamiento adyuvante (24).

Otros factores de riesgo en estudio

Patrones de infiltración

Los diferentes patrones de invasión miometrial se describieron por primera vez en 2013 (28) y son los siguientes (Fig. 5):

- *Glándulas infiltrativas*: es el patrón tradicional de invasión, constituido por glándulas irregulares infiltrativas, individuales o conformando pequeños grupos (con frecuencia de tres o menos), de distribución anárquica en el miometrio y, en general, asociadas a reacción estromal desmoplásica. Su frecuencia se estima en un 49-89 % de los casos, según los estudios (1,28,29).
- *Patrón MELF*: está constituido por glándulas que, por su definición, se muestran elongadas, fragmentadas o con cambio microquístico. En este patrón se observan células o glándulas con frecuente as-

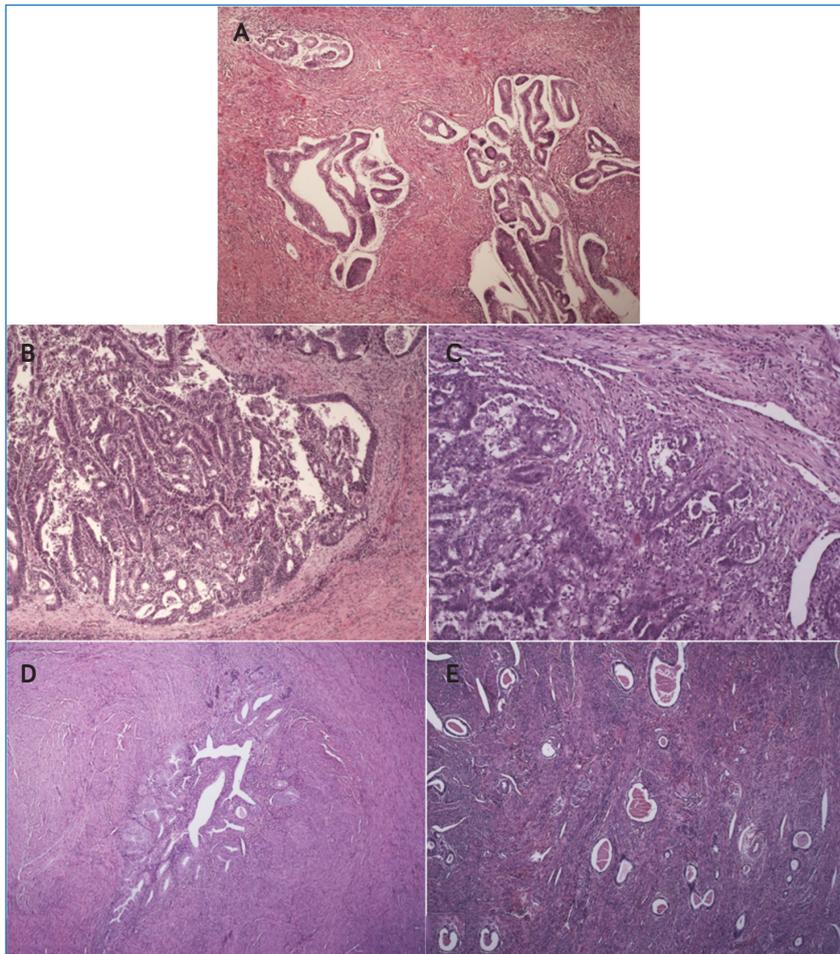


Fig. 5. Tipos de patrones morfológicos de invasión miometrial. A. Glándulas infiltrativas. B: Frente único. C: MELF (glándulas microquísticas, elongadas o fragmentadas); D. Adenomyosis-like. E. Adenoma maligno.

pecto escamoide, con citoplasma eosinófilo, asociadas a una reacción estromal fibromixioide y con presencia de celularidad inflamatoria aguda (polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos). Su frecuencia se estima en el 7-48 % (1,28,29).

- *Adenomyosis-like*: este patrón se caracteriza por mostrar grupos de tres o más glándulas infiltrativas, que invaden el miometrio conformando “islas”. Según los grupos, su frecuencia se reporta en el 7-26,3 % (1,28,29).
- *Frente único*: está conformado por una gran masa tumoral que “empuja” el miometrio subyacente con o sin reacción desmoplásica asociada. Este patrón suele presentar un frente de invasión lineal, en contraposición a la unión endometriometrial ondulante, con extensiones del endometrio entre las glándulas, más típica de las lesiones no invasivas con crecimiento endometrial. Algunos estudios lo reportan como el segundo patrón más frecuente, detrás del tipo glándulas infiltrativas, aunque su incidencia varía desde un 2,8 % a un 21 % (1,28,29).
- *Adenoma maligno*: a este patrón también se le denomina como “adenocarcinoma de endome-

trio de desviación mínima”. Está constituido por múltiples glándulas amplias con escasa atipia citológica, relativamente regulares o redondeadas, distribuidas al azar por el miometrio y con escasa o nula respuesta desmoplásica. Es el patrón de infiltración más infrecuente, con una frecuencia del 1-1,3 % (28,29).

El patrón de glándulas infiltrativas se ha relacionado con una mayor incidencia de invasión linfovascular y mayor tasa de recidiva, así como con mayor grado FIGO (29). Otros estudios han relacionado el patrón MELF con mayor riesgo de metástasis ganglionares (1,28), sin impacto pronóstico global. Además, el patrón MELF se ha relacionado con mayor profundidad de invasión miometrial y un mayor grado histológico, así como presencia de ILV (29). El patrón adenomyosis-like se ha relacionado con buen pronóstico, así como con bajas tasas de ILV o de metástasis ganglionares (29). En cuanto al patrón tipo adenoma maligno, pocos son los datos disponibles, al ser el patrón más infrecuente, aunque su presencia no se ha relacionado con un mayor riesgo de recaída o de mortalidad (28).

Receptores de estrógenos y de progesterona

El receptor de estrógenos (RE) tiene como función activar vías de señalización celular que promueven la proliferación endometrial y la regulación del ciclo menstrual. Esta estimulación aumenta el riesgo de neoplasias en contraposición al efecto inhibitorio del receptor de progesterona (RP). La expresión de receptores hormonales se relaciona con el subtipo endometriode y también con el estadio y el grado histológico (8). En torno al 18-20 % de los CE son receptores hormonales negativos y frecuentemente de alto grado, con mayor incidencia de metástasis ganglionares, recaídas y peor supervivencia. Además, hay estudios en los que la pérdida de expresión de RE en casos de CEBG se ha relacionado con recaídas tumorales y mal pronóstico (30).

Mutaciones de *CTNNB1*

El gen catenin beta-1 isoforma 1 (*CTNNB1*) codifica para β -catenina, una proteína que resulta esencial en la vía de señalización Wnt. Los tejidos sanos expresan esta proteína en membranas celulares y muestran un papel primordial en la adhesión celular (31), aunque algunos estudios sugieren que la mutación en el exón 3 de *CTNNB1* confiere a los CEBG una peor supervivencia global, así como una peor supervivencia libre de enfermedad, lo que supone un factor pronóstico independiente e identifica un grupo de pronóstico diferente dentro del subtipo molecular no especial (27). Sin embargo, la concordancia entre los diferentes estudios no es completa; se observan resultados discrepantes, por lo que el papel de las mutaciones de *CTNNB1* en el pronóstico del CE no está aclarado (32).

Las mutaciones en *CTNNB1* se asocian con la acumulación nuclear de β -catenina, por lo que el estudio IHQ podría ser un marcador subrogado de esta alteración genética. Sin embargo, la expresión nuclear de β -catenina implica mutaciones en *CTNNB1*, pero no viceversa, por lo que todavía no existe suficiente evidencia para introducir el estudio IHQ de β -catenina en la estratificación de riesgo del CE (27).

Mutaciones de *ARID1A*

Otras de las alteraciones moleculares estudiadas, especialmente en el NSMP, son las producidas en el gen *AT-rich interactive domain 1A* (*ARID1A*), que participa en el complejo de remodelado cromatínico, jugando un papel importante en la carcinogénesis. Las alteraciones en este gen se han relacionado con la presencia de inestabilidad esporádica en microsatélites, que es mucho menos fre-

cuente en el grupo p53abn. Además, se han observado mayores tasas de recaída en el NSMP y se ha propuesto su evaluación dentro de esta categoría molecular para un mejor manejo del paciente y ajuste del tratamiento. La tinción inmunohistoquímica con ARID1A es un buen marcador subrogado de mutación del gen (32).

Metilación de *MLH1*

En el CE, la pérdida de expresión de proteínas reparadoras se debe en su mayoría a casos esporádicos que resultan de la hipermetilación de la región promotora de *MLH1* (70 %) (33). Esta alteración es la causa más frecuente de pérdida de *MLH1* y *PMS2* (18). Mucho menos frecuente es la inactivación bialélica de otros genes o la presencia de mutaciones germinales responsables del síndrome de Lynch (2,8-3,2 %) (34). Hay estudios que relacionan la metilación de *MLH1* con mal pronóstico, aunque su rol como factor pronóstico todavía está en revisión. Algunos estudios lo relacionan con tumores más grandes, mayor grado de invasión miometrial y mayor frecuencia de ILV y otros, con quimiorresistencia. Sin embargo, los datos son escasos debido, sobre todo, a que muchos de los trabajos no han realizado el análisis de la metilación del promotor de *MLH1* dentro del subgrupo MMRd (35).

Amplificación de *HER-2/neu*

Hasta el 20 % de los CES puede tener sobreexpresión de HER2, lo que podría utilizarse como diana terapéutica, aunque la expresión es más heterogénea que en otros tumores (36). Existen unas guías específicas de interpretación de expresión/amplificación de HER2 en CES que conviene conocer para llegar a una correcta interpretación. Actualmente, las guías CAP sugieren informar del resultado de la expresión de HER-2 con puntos diferentes de corte a los utilizados en el cáncer de mama o de estómago. Se consideraría marcador 0 a la ausencia total de tinción; marcador 1+, a la presencia de tinción débil o apenas perceptible en cualquier proporción o a la tinción débil y completa en < 10 % de las células; marcador 2+ a las tinciones intensas completas o basolaterales en < 30 % de las células neoplásicas o a las tinciones débiles a moderadas \geq 10 %, y marcador 3+ a aquellos tumores con > 30 % de células tumorales con tinción completa o basolateral. Los casos con marcador 2+ requieren estudio de hibridación *in situ*. Se interpreta un resultado positivo cuando el ratio HER-2/Cr17 es \geq 2 o cuando el ratio es < 2 con un promedio de copias HER-2 \geq 6 por núcleo (37).

Algunos estudios están relacionando la amplificación de HER-2 con la mutación de *TP53*, independientemente del tipo histológico. Este grupo también puede beneficiar-

se de terapias dirigidas. Además, la aparición de nuevos fármacos conjugados, como es trastuzumab-deruxtecán, está siendo foco de nuevos estudios de la expresión baja de HER2 en cáncer de endometrio (36,28).

Linfocitos intratumorales (TIL)

La importancia de la valoración de los TIL en tumores sólidos está en aumento a consecuencia de su potencial valor predictivo y pronóstico ante los buenos resultados que están mostrando los ensayos clínicos y el uso de agentes inmunoterápicos (39). Se ha demostrado mejor supervivencia en varios tipos tumorales que presentan número elevado de TIL; es el caso del melanoma, del cáncer colorrectal, del de esófago, de cérvix, del carcinoma de mama tripe negativo o del carcinoma de ovario (39,40). Sin embargo, todavía hay poca información disponible acerca del significado o del valor pronóstico de los TIL en CE.

Existen estudios que relacionan contajes mayores de TIL intraepiteliales en relación a algunos subtipos moleculares de CE, como es el caso de los que muestran inestabilidad de microsatélites o los POLE mutados, lo que podría predecir la respuesta a tratamientos inmunomoduladores (41). La alta tasa mutacional de estos grupos y una mayor densidad de neoantígenos podrían estar en relación con la presencia de abundantes TIL citotóxicos y linfocitos T CD8+ peritumorales (“tumores calientes”) (27). Sin embargo, algunos estudios han demostrado la presencia también de altas tasas de TIL en casos de CE sin inestabilidad de microsatélites. Por tanto, es un hecho no patognomónico de ningún subtipo molecular (42). Además, el papel pronóstico de los TIL no está aclarado, con resultados discrepantes entre series, que posiblemente se deban a la falta de uniformidad de criterios a la hora de su evaluación (43). Por tanto, el contaje de linfocitos todavía no se ha incorporado a la clasificación clásica del riesgo.

Estructuras linfoides terciarias

En consonancia con los diferentes estudios acerca del valor pronóstico de los TIL, algunos grupos han estudiado la relación entre la presencia de estructuras linfoides terciarias en CE y el pronóstico de estas pacientes. Se ha demostrado que la activación del sistema inmune en respuesta tumoral conduce a la formación ocasional de agregados linfoides alrededor del tumor, constituidos principalmente por células B que conforman centros germinales rodeados de linfocitos T. A estos agregados se les denomina *estructuras linfoides terciarias*. Son pocos los estudios realizados al respecto, aunque algunos de ellos han demostrado su relación con un mejor pronóstico y una reducción del riesgo de recaída (44)

BIBLIOGRAFÍA

- Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, López-Janeiro Á, Yébenes L, Berjón A, Hernández A, et al. Myoinvasive Pattern as a Prognostic Marker in Low-Grade, Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019;11:1845. DOI: 10.3390/cancers11121845
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Centre International de Recherche sur le Cancer (editors). *Female genital tumours*. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2020.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) El cáncer en cifras [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
- Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, Giușcă SE, Lozneau L, Avădănei ER, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:13-22.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
- 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
- Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, Scambia G, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecol Oncol* 2024;184:245-53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.02.002
- Moreno-Moreno E, Caniego-Casas T, Carretero-Barrio I, Cortés A, Muriel A, Domínguez-Rullán JA, et al. Histologic and Molecular Type Changes in Endometrial Cancer Recurrences in Comparison With Their Corresponding Primary Tumors. *Am J Surg Pathol* 2024;48:1580-7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002308
- Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, Santón A, López-García MÁ, Muñoz G, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2016;29:1390-8. DOI: 10.1038/modpathol.2016.132
- Leskela S, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Cristóbal E, Biscuola M, Palacios-Berraquero ML, et al. Molecular Basis of Tumor Heterogeneity in Endometrial Carcinosarcoma. *Cancers (Basel)* 2019;11:964. DOI: 10.3390/cancers11070964
- Brambs CE, Horn L-C, Hiller R, Krücken I, Braun C, Christmann C, et al. Mesonephric-like adenocarcinoma of the female genital tract: possible role of KRAS-targeted treatment-detailed molecular analysis of a case series and review of the literature for targetable somatic KRAS-mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:15727-36. DOI: 10.1007/s00432-023-05306-9
- Wong RW-C, Talia KL, McCluggage WG. Gastric-type glandular lesions of the female genital tract excluding the cervix: emerging pathological entities. *Histopathology* 2024;85:20-39. DOI: 10.1111/his.15174
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162:383-94. DOI: 10.1002/ijgo.14923
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299-310. DOI: 10.1038/bjc.2015.190
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802-13. DOI: 10.1002/cncr.30496
- Li JJX, Ip PPC. Endometrial Cancer: An Update on Prognostic Pathologic Features and Clinically Relevant Biomarkers. *Surg Pathol Clin* 2022;15:277-99. DOI: 10.1016/j.path.2022.02.006
- Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:5-16. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000710
- Vink-Börger E, Den Bakker M, Voorham R, Van Nederveen F, Nagtegaal I. Mismatch repair deficiency: how reliable is the

- two-antibody approach? A national real-life study. *Histopathology* 2024;85(4):639-48. DOI: 10.1111/his.15236
19. McAlpine J, León-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244:538-49. DOI: 10.1002/path.5034
 20. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2022;23:11684. DOI: 10.3390/ijms231911684
 21. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jiménez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol* 2020;250:336-45. DOI: 10.1002/path.5375
 22. Kitazono I, Kobayashi Y, Akahane T, Yamaguchi T, Yanazume S, Nohara S, et al. ATM immunohistochemistry as a potential marker for the differential diagnosis of no specific molecular profile subtype and POLE-mutation subtype endometrioid carcinoma. *Pathol Res Pract* 2022;230:153743. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153743
 23. Huvila J, Orte K, Vainio P, Mettälä T, Joutsiniemi T, Hietanen S. Molecular subtype diagnosis of endometrial carcinoma: comparison of the next-generation sequencing panel and Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer classifier. *Hum Pathol* 2021;111:98-109. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.02.006
 24. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, Van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)* 2021;13:5848. DOI: 10.3390/cancers13225848
 25. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF, Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 2019;75:128-36. DOI: 10.1111/his.13871
 26. Peters EEM, Nucci MR, Gilks CB, McCluggage WG, Bosse T. Practical guidance for assessing and reporting lymphovascular space invasion (LVSI) in endometrial carcinoma. *Histopathology* 2024. DOI: 10.1111/his.15272
 27. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)* 2021;13:2623. DOI: 10.3390/cancers13112623
 28. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol* 2013;20:141-7. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31828d17cc
 29. Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, Giușcă SE, Lozneau L, Avădănei ER, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:13-22.
 30. Chibbar R, Foerstner S, Suresh J, Chibbar R, Piche A, Kundapur D, et al. Estrogen/Progesterone Receptor Loss, CTNNB1 and KRAS Mutations Are Associated with Local Recurrence or Distant Metastasis in Low-Grade Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2023;31:181-8. DOI: 10.1097/PAI.0000000000001102
 31. Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Reppuccia S, Ruggiero A, Arena A, et al. Prognostic significance of CTNNB1 mutation in early stage endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2022;306:423-31. DOI: 10.1007/s00404-021-06385-0
 32. De Leo A, De Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. ARID1A and CTNNB1/ β -Catenin Molecular Status Affects the Clinicopathologic Features and Prognosis of Endometrial Carcinoma: Implications for an Improved Surrogate Molecular Classification. *Cancers (Basel)* 2021;13:950. DOI: 10.3390/cancers13050950
 33. Köbel M, Tessier-Cloutier B, Leo J, Hoang LN, Gilks CB, Soslow RA, et al. Frequent Mismatch Repair Protein Deficiency in Mixed Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:555-61. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000369
 34. Post CCB, Stelloo E, Smit VTHBM, Ruano D, Tops CM, Vermij L, et al. Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1212-20. DOI: 10.1093/jnci/djab029
 35. Gordhandas S, Kahn RM, Gamble C, Talukdar N, Maddy B, Baltich Nelson B, et al. Clinicopathologic features of endometrial cancer with mismatch repair deficiency. *Ecancermedalscience* 2020;14:1061. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1061
 36. Shao Y, Xu R, Shi H, Ye L, Wang H, Lu B. Human epidermal growth factor 2 (HER2) amplification in uterine serous carcinoma: an analysis of prognosis and immune microenvironment. *Virchows Arch* 2024. DOI: 10.1007/s00428-024-03874-w
 37. Buza N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent in Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:17-23. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000711
 38. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:907-13. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002256
 39. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24:311-35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000161
 40. Kondratiev S, Sabo E, Yakirevich E, Lavie O, Resnick MB. Intratumoral CD8+ T lymphocytes as a prognostic factor of survival in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:4450-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0732-3
 41. Dai Y, Zhao L, Hua D, Cui L, Zhang X, Kang N, et al. Tumor immune microenvironment in endometrial cancer of different molecular subtypes: evidence from a retrospective observational study. *Front Immunol* 2022;13:1035616. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1035616
 42. Crumley S, Kurnit K, Hudgens C, Fellman B, Tetzlaff MT, Broaddus R. Identification of a subset of microsatellite-stable endometrial carcinoma with high PD-L1 and CD8+ lymphocytes. *Mod Pathol* 2019;32:396-404. DOI: 10.1038/s41379-018-0148-x
 43. Jung IK, Kim SS, Suh DS, Kim KH, Lee CH, Yoon MS. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:266-73. DOI: 10.5468/ogs.2014.57.4.266
 44. Horeweg N, Workel HH, Loiero D, Church DN, Vermij L, León-Castillo A, et al. Tertiary lymphoid structures critical for prognosis in endometrial cancer patients. *Nat Commun* 2022;13:1373. DOI: 10.1038/s41467-022-29040-x

Nuevas líneas de investigación en cáncer de endometrio

New lines of research in endometrial cancer

María Pilar Barretina Ginesta, Anna Carbó Bagué, Janine Paz Molina

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

Resumen

En los últimos años, la clasificación molecular ha supuesto una revolución en el manejo del cáncer de endometrio (CE). A pesar de la mayor precisión en el diagnóstico y en el pronóstico, la investigación en CE tiene aún muchas preguntas por resolver, tanto a nivel del diagnóstico como del tratamiento.

La incorporación de la inmunoterapia a la primera línea abre la puerta al estudio del tratamiento sin quimioterapia, a la necesidad no cubierta del tratamiento para las pacientes que progresan durante o tras la inmunoterapia entre la población dMMR/MSI-H y a la necesidad de seguir buscando mejores alternativas para la población pMMR/MSS, dado su beneficio más limitado con esta estrategia y que se trata además de una población muy heterogénea.

Nuevos biomarcadores y fármacos, en especial conjugados anticuerpo-fármaco, pueden cambiar el escenario del tratamiento del CE. No debemos olvidar también la necesidad de desarrollar estrategias de diagnóstico precoz y seguimiento, en las que la biopsia líquida puede tener un papel relevante.

Palabras clave:

Cáncer de endometrio.
Biología molecular.
Biomarcadores.
Conjugados anticuerpo-fármaco

Abstract

In recent years, molecular classification has represented a revolution in the management of endometrial cancer (EC). Despite the greater precision in diagnosis and prognosis, EC research still has many questions to resolve, both at the level of diagnosis and treatment.

The addition of immunotherapy to the first line opens the door to the study of treatment without chemotherapy, the unmet need for treatment for patients who progress during or after immunotherapy among the dMMR/MSI-H population, and the need to continue searching for better alternatives for the pMMR/MSS population given its more limited benefit with this strategy, and it is also a very heterogeneous population.

New biomarkers and drugs, especially antibody-drug conjugates, can change the scenario of EC treatment. We must also not forget the need to develop early diagnosis and follow-up strategies, where liquid biopsy can play a relevant role.

Keywords:

Endometrial cancer. Molecular biology. Biomarkers. Antibody-drug conjugates.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Barretina Ginesta MP, Carbó Bagué A, Paz Molina J. Nuevas líneas de investigación en cáncer de endometrio. Rev Cáncer 2024;38(6):307-313

DOI: 10.20960/revcancer.00094

©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/>).

Correspondencia:

María Pilar Barretina Ginesta. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Avinguda de França, s/n. 17007 Girona
e-mail: mpbarretina@iconcologia.net

[Rev Cáncer 2024;38(6):307-313]

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances actuales en el cáncer de endometrio (CE), existe una elevada mortalidad en pacientes en estadios avanzados, con una supervivencia a 5 años de alrededor del 20 % (1).

En los últimos años, el desarrollo de los ensayos clínicos ha ido ligado a la clasificación molecular, con estratificación por factores pronósticos y predictivos de respuesta, principalmente entre presencia o no de inestabilidad de microsatélites / pérdida de expresión de proteínas reparadoras (2,3). Mediante la secuenciación genética es posible identificar alteraciones patogénicas que pueden ser potencialmente susceptibles de tener un tratamiento dirigido con el objetivo de intentar lograr un mayor beneficio clínico, algunas en desarrollo y otras con una probable próxima implantación en la clínica (4-6).

Inicialmente revisaremos las que ya tienen un impacto en la práctica clínica y posteriormente las que están en desarrollo.

BIOMARCADORES MOLECULARES Y TERAPIAS DIANA

POLE

El gen *POLE* codifica para la ADN-polimerasa épsilon, responsable de la replicación de la cadena del ADN (7). El subgrupo de *POLE* ultramutadas se caracteriza por mutaciones somáticas inactivantes en el dominio de la exonucleasa *POLE*, proporcionando una carga mutacional muy alta (7). Estos tumores están asociados a una infiltración peritumoral linfocitaria alta, con una elevada respuesta antitumoral mediada por linfocitos T (7). Al presentar una elevada respuesta inmune, similar a las pacientes MSI-H, el tumor pierde capacidad de metastatizar, por lo que dicho subgrupo confiere un pronóstico excelente, independientemente del grupo de riesgo, del tipo de tumor y grado y de la mejor PFS de todos los subgrupos (7).

En un análisis *post hoc* del EC PORTEC-3 se vio que probablemente estas pacientes no necesitan tratamiento adyuvante para mejorar su supervivencia global, incluidas pacientes con histologías más agresivas, como los endometrioides de alto grado, en las que se encuentran más frecuentemente las mutaciones del gen *POLE* (8). Es importante seguir registrando los casos y hacer un seguimiento a largo plazo para confirmar estos hallazgos.

Las mutaciones que acompañan a *POLE* son con alta frecuencia en *PTEN*, *FBXW7*, *PIK3CA* y *KRAS* (7).

Inestabilidad de microsatélites o déficit de proteínas reparadoras

Se trata de un biomarcador que confiere un pronóstico intermedio. En dicho subgrupo, al presentar alteraciones en el sistema de reparación del ADN, existe un estado de hipermutación con mucha formación de neoantígenos, que son más propensos a ser reconocidos por el sistema inmunológico. Es también un biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia, además de una baja respuesta a la quimioterapia convencional (9).

El *screening* molecular del estado de las proteínas reparadoras ha permitido detectar de forma precoz pacientes portadoras de una mutación en línea germinal y, por lo tanto, diagnosticadas de síndrome de Lynch subsidiarias de consejo genético y posible identificación de otros miembros de la familia afectados en los que puedan establecerse cribajes o medidas de prevención. La metilación del promotor de *MLH1* descarta esta posibilidad, ya que distingue los casos hereditarios de los espontáneos (10).

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico anti-PD1 y anti-PD-L1 han sido los fármacos más estudiados. Han demostrado gran eficacia en pacientes con CE debido a que aproximadamente el 34 % presenta reparación deficiente de errores de emparejamiento (MMRd) o inestabilidad de microsatélites (MSI-H), y el 48-100 % expresan el ligando de PDL-1, aunque este último no se ha mostrado útil para identificar qué pacientes pueden beneficiarse más de la inmunoterapia por sí sola (10,11).

Los agentes inicialmente aprobados para la monoterapia tras progresión a platino para pacientes con CE MMRd/MSI-H fueron pembrolizumab y dostarlimab por los resultados de los ensayos de fase I KEYNOTE-158 (11) y GARNET (12), respectivamente, en los que se obtuvieron tasas de respuesta superiores al 40 % y medianas de SLP superiores a 2 años, con un porcentaje elevado de largas respondedoras.

La combinación de pembrolizumab con lenvatinib, estudiada tras progresión a platino en el ensayo clínico de fase III KEYNOTE 775 (13), mostró aumento de la SLP en el global de pacientes, aunque el análisis de subgrupos sugiere que añadir un antiangiogénico podría no beneficiar a las pacientes MMRd/MSI-H, aunque no disponemos de la comparación directa frente a inmunoterapia sola.

Con estos resultados, se procedió a la incorporación de la inmunoterapia a la primera línea junto a quimioterapia y posteriormente como mantenimiento comparado con la quimioterapia estándar. Tres ensayos de fase III aleatorizados (RUBY parte 1 [14], NRGY018 [15] y ATTEND [16])

han mostrado el claro beneficio de la combinación de quimioterapia junto a inmunoterapia en el global de la población, de mayor magnitud en la población MMRd/MSI-H (17).

La comparación del doblete de pembrolizumab-lenvatinib frente a la primera línea de carboplatino-paclitaxel no ha demostrado superioridad en el fase III LEAP-001 (18) en el global de la población, así como en el ensayo KEYNOTE-B21 (19), que compara la adición de pembrolizumab al tratamiento de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo frente al tratamiento estándar. Sí parece que el subgrupo de pacientes MMRd/MSI-H se beneficie de la estrategia con inmunoterapia.

En los estudios RUBY parte 2 (20) y DUO-E (21), la adición del inhibidor de PARP a la combinación de quimioterapia e inmunoterapia mejora los resultados frente a quimioterapia sola, aunque en el análisis de subgrupos no se observó beneficio en la población MMRd/MSI-H, pero sí en la población MMRd.

A pesar de estos buenos resultados de la inmunoterapia en la población MMRd/MSI-H, hay alrededor de un 20-30 % de pacientes con dichas características que son resistentes a esta estrategia.

Se ha sugerido que quizás el mecanismo por el que se produce esta alteración (mutación o metilación) pueda predecir la respuesta a la inmunoterapia en algunas series (22), pero no ha podido comprobarse en los fase III descritos (23).

Como en muchos otros tipos de tumores, las líneas actuales de investigación se centran en identificar a las pacientes que no se benefician de la inmunoterapia y en cómo revertir las posibles resistencias. Están estudiándose diversos mecanismos, como el incremento de la expresión de otros puntos de control inmunitario, inmunoglobulinas, TIM-3, LAG-3, alteraciones en el microambiente tumoral, el papel potencial de la microbiota, etc. (24).

p53

La pérdida de expresión de p53 es un biomarcador que se clasifica dentro del subtipo molecular p53 *abnormal/copy number high*. Confiere el peor pronóstico entre todos los subgrupos, con un riesgo entre 3 y 5 veces mayor de mortalidad o recurrencia. Las histologías que tienen con mayor frecuencia una mutación en p53 suelen ser las tradicionalmente más agresivas, incluyendo carcinomas serosos, carcinosarcomas, células claras, tumores indiferenciados o endometrioides de alto grado. Por este motivo se recomienda el tratamiento adyuvante en dicho

subgrupo, incluso diagnosticándose en estadios iniciales, ya que son los que más se benefician del tratamiento con quimioterapia (5,7).

Se han buscado terapias dirigidas para p53 en muchos tipos de tumores, ya que su alteración es muy frecuente en los tumores sólidos. Específicamente para CE, el ensayo clínico aleatorizado de fase III SIENDO (25) analizó la terapia de mantenimiento con selinexor, un inhibidor oral de XPO1, que consigue la acumulación de p53 en el núcleo celular. Se demostró un aumento estadísticamente significativo de la PFS (*progression free survival*) como tratamiento de mantenimiento en pacientes en respuesta a platinos y taxanos en primera línea. El mayor beneficio fue en aquellas pacientes con ausencia de mutación en p53 y, por tanto, mantenían su función, con una reducción del riesgo de recaída superior al 60 % y una PFS de 13,7 meses frente a 3,8 meses (HR: 0,375; IC 95 %, 0,210-0,670, $p = 0,0006$) (26). A raíz de estos resultados, actualmente está llevándose a cabo el EC confirmatorio de fase III XPORT específicamente para tumores p53wt.

HER2/ERB2

El biomarcador HER2 pertenece a la familia de receptores transmembrana tirosina-cinasa EGFR. Su sobreexpresión y amplificación confiere un estado de activación descontrolada de la proliferación celular (27).

Dicho biomarcador juega un papel clave en la carcinogénesis de diversos tumores, como en el cáncer de mama y en el gástrico. En el cáncer de endometrio puede encontrarse alterado, especialmente en el carcinoma seroso, lo que confiere una mayor agresividad y peor pronóstico (28).

Su evaluación mediante inmunohistoquímica supone un reto en el cáncer de endometrio, ya que es mucho más heterogénea y difícil de interpretar en comparación con la del cáncer de mama, por lo que es necesario establecer un consenso para el cáncer de endometrio (29).

En 2018 se realizó un ensayo clínico que evaluaba el beneficio de añadir trastuzumab a la quimioterapia con carboplatino/paclitaxel en primera línea (30). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la PFS (de 12,6 frente a 8 meses) y también una mejor mediana de supervivencia libre de progresión: de 17,9 meses frente a 9,3 meses ($p = 0,013$).

Recientemente se han obtenido resultados del ensayo clínico de fase II DESTINY-PanTumor02 (31), en el que se evaluó el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán en pacientes con tumores avanzados, no reseables o metas-

tásicos, que sobreexpresan HER2, en el que se incluyeron 67 pacientes con cáncer de endometrio endometriode o seroso. En el análisis primario se han obtenido resultados positivos en cuanto a PFS, en supervivencia global y en respuesta duradera, obteniendo una PFS de 11,1 meses y una mediana de supervivencia global de 26 meses. Estos resultados favorables suponen un avance importante en el cáncer de endometrio HER2 positivo, que puede convertirse en una alternativa de segunda línea estándar para estas pacientes. Además, existen multitud de otros conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a HER2 en desarrollo. Los resultados de múltiples estudios en marcha tienen que establecer en qué momento y con qué combinación pueden ser la mejor opción (32).

TROP-2

El antígeno 2 de la superficie de células trofoblásticas (TROP-2) es una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en diversos tipos de cáncer, incluido el de endometrio.

Varios estudios han mostrado que la alta expresión de TROP2 está relacionada con un alto grado tumoral y es un factor pronóstico independiente de mal pronóstico.

En los últimos años se han publicado varios estudios de fase I-II que muestran actividad de conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a TROP2 con tasas superiores de respuesta (de alrededor del 25 %) sin que claramente el nivel de expresión de TROP2 se haya correlacionado con su eficacia (33). Los conjugados anticuerpo-fármaco anti-TROP2 más avanzados en su desarrollo son sacituzumab govitecán y MK-2870, con estudios de fase III que los comparan con monoquimioterapia en segunda línea (NCT05382268 y NCT06132958, respectivamente).

Receptor folato alfa

El receptor folato alfa es una proteína de superficie celular que se expresa poco en el tejido normal, pero se sobreexpresa a menudo en tejido tumoral. En el caso del carcinoma de endometrio, se expresa sobre todo en el carcinosarcoma (34).

Conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos al receptor de folato alfa, como mirvetuximab soravtansine, farletuzumab ecteribulina o luveltamab tazevibulina, han demostrado resultados interesantes en estudios de fase I en pacientes con cáncer de endometrio y su desarrollo a nuevas fases sigue en marcha (33).

B7-H4

B7-H4 es una proteína de la familia B7 de moléculas de punto de control inmunitario que inhiben la activación de la célula T y contribuyen a la evasión tumoral del sistema inmunitario. El cáncer de endometrio es uno de los tumores sólidos con mayor prevalencia de expresión de B7-H4 (alrededor del 90 %) (35). Varios conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a esta proteína están en desarrollo en estudios de fase I.

PI3K-AKT-mTOR

Las alteraciones en la vía de señalización molecular de PI3K/AKT/mTOR representan algunas de las mutaciones con mayor relevancia clínica en estadios avanzados y confieren, además, una mayor resistencia al tratamiento. Las terapias dirigidas a esta vía suponen un objetivo en el desarrollo de nuevos fármacos. Actualmente existen varios agentes que están en desarrollo (36).

En los estudios realizados hasta la fecha que evalúan la eficacia de diversos inhibidores de PI3K, como XL147 o PX866, únicamente han demostrado una mejoría en cuanto a mantener la enfermedad estable, sin que se hayan obtenido respuestas, y, además, con elevada toxicidad (36). En cuanto a los inhibidores de AKT, están desarrollándose ensayos clínicos de fase I que evalúan su eficacia en el cáncer de endometrio (36). La actividad de las moléculas en los ensayos clínicos ha sido limitada, y es probable que las células cancerígenas adquieran diversos mecanismos de resistencia, por lo que se sugiere que dichos inhibidores deberían combinarse con otras terapias, como inhibidores de los receptores de estrógenos, anti-HER2 o inmunoterapia, con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento (36).

Los inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus, etc.) han dado resultados limitados en cuanto al beneficio clínico. En estudios preclínicos se postula que la inhibición de la vía mTOR puede revertir la resistencia a la terapia hormonal como lo hace en cáncer de mama (36).

El estudio de fase II GOG 3007 (37) evaluó el tratamiento con everolimus juntamente con letrozol y demostró eficacia especialmente en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, con un ECOG 0 y de predominancia histológica endometriode.

ARID1A

ARID1A es un gen supresor de tumores que codifica para una proteína que regula la transcripción génica y la expresión de genes implicados en la reparación del ADN.

Las mutaciones inactivadoras de ARID1A se detectan en aproximadamente un 30 % de carcinomas endometrioides de endometrio, principalmente de bajo grado, y confieren un mal pronóstico. La pérdida de expresión puede analizarse por inmunohistoquímica de forma fiable o por secuenciación (38).

Mutaciones en *ARID1A* se han detectado en hiperplasia atípica, lo que sugiere su naturaleza *driver* en la génesis/progresión hacia carcinomas endometrioides y su posible papel como biomarcador en estadios iniciales.

Está analizándose su papel como biomarcador predictivo por el principio de letalidad sintética a inhibidores de EZH2 y de PARP, y existen ensayos clínicos que están reclutando con tratamiento dirigido oral en las pacientes que tienen dicha mutación (NCT04104776) (30).

PTEN

PTEN es un gen supresor de tumores que contrarresta la actividad de PI3K. La pérdida somática de *PTEN* puede ocurrir en el cáncer de endometrio, especialmente en el carcinoma endometriode, lo que contribuye al desarrollo y a la progresión tumoral (39).

Estudios preclínicos sugieren que en tumores con pérdida somática de *PTEN* los inhibidores de PARP podrían resultar de utilidad, asociados al inhibidor de PI3K BKM120. Se han observado resultados sinérgicos en modelos de ratones, inhibiendo de tal manera el crecimiento celular. También se ha estudiado la actividad antitumoral de los inhibidores de CDK4/6 (39).

BIOMARCADORES ANATOMOPATOLÓGICOS

Receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP)

Los receptores hormonales en el cáncer de endometrio son biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento hormonal, especialmente en pacientes con carcinomas endometrioides de bajo grado. Los tumores que expresan receptores hormonales suelen tener un crecimiento lento, están más diferenciados y presentan un mejor pronóstico (40).

La cantidad de expresión de los receptores hormonales no está tan bien clasificada como en cáncer de mama y, por tanto, no es una herramienta que podamos utilizar para predecir la respuesta. Mutaciones en el gen *ESR1* (REalfa) aportan una activación constitutiva de este y están emergiendo como mecanismo de resistencia secundaria a las terapias endocrinas (30).

La terapia hormonal suele utilizarse en pacientes en estadios avanzados en los que la quimioterapia no es una buena opción o que tienen una baja carga tumoral (40). Los más utilizados son los progestágenos (suelen ser la primera opción) y los inhibidores de la aromatasa. Por el contrario, la pérdida de expresión de RE o RP se correlaciona con más riesgo de recurrencia y muerte (41).

Los inhibidores de ciclina pueden ser beneficiosos en pacientes con carcinomas endometrioides avanzados que expresan receptores de estrógenos (41). El tratamiento con palbociclib en combinación con inhibidores de la aromatasa demostró un aumento en la SLP en el ensayo clínico de fase II PALEO/ENGOT-EN3, que fue de 8,3 meses en comparación con los 3 meses del grupo control, con una toxicidad manejable (42); datos de interés para confirmar en ensayos de fase III para tumores de bajo grado con receptores hormonales positivos.

OTROS BIOMARCADORES: SANGRE PERIFÉRICA

Actualmente están llevándose a cabo estudios para determinar biomarcadores sanguíneos que permitan refinar la evaluación del riesgo en el CE y predecir la respuesta al tratamiento de forma mínimamente invasiva (biopsia líquida). Dichos estudios se basan en la detección de células tumorales circulantes, metabolitos, ADN circulante, etc. No obstante, la evidencia actual que permita la traducción clínica es limitada.

Los marcadores tumorales bien conocidos (CEA-125 y el HE4) se han estudiado en varias ocasiones sin resultados reproducibles para la toma de decisiones clínicas. La elevación preoperatoria del CEA-125 sugiere una mayor afectación ganglionar e invasión miometrial (43,44). En cuanto a HE4, se sugiere que su elevación se correlaciona con una peor supervivencia libre de progresión y peor supervivencia global. No obstante, ningún estudio se ha traducido en la práctica clínica habitual (45,46).

ctDNA

Existen estudios prometedores que analizan el ADN tumoral circulante (ctADN) en relación con el cáncer de endometrio y su pronóstico. Sus niveles elevados se correlacionan bien con alto grado, IVLS, estadio avanzado y proliferación celular. Se detectan altos niveles en aquellas pacientes más avanzadas o metastásicas (47).

Las alteraciones somáticas específicas del tipo de cáncer pueden detectarse mediante biopsia líquida. Así puede monitorizarse la enfermedad residual, la detección precoz

de la recidiva o la progresión al tratamiento oncoespecífico, incluso antes de poder detectarse a nivel clínico o radiológico. No obstante, actualmente no está aplicándose de rutina esta técnica por su complejidad, alto coste y falta de evidencia en estudios amplios y prospectivos (48).

En situación de necrosis los fragmentos de ADN que se liberan al torrente sanguíneo son más largos que en la apoptosis fisiológica. Por este motivo se cree que la biopsia líquida será un potente biomarcador oncoespecífico que nos permitirá seguir la cinética de la enfermedad que estamos tratando (49).

Por ejemplo, en un estudio clínico con 13 pacientes se describe un caso de detección de una mutación en p53 en una paciente con una recurrencia tratada con quimioterapia que posteriormente no se detecta durante el tratamiento y que vuelve a detectarse antes de la progresión radiológica. Se describe también otro caso de una paciente con enfermedad localizada y mutación en PIK3CA que recibe radioterapia radical con respuesta clínica completa y serológica. En 3 muestras consecutivas no se detecta la mutación inicial de PIK3CA (49).

En este mismo estudio se detalla también cómo puede detectarse un cambio en el estado de MSI en pacientes que inicialmente eran estables pero que en la recurrencia sufren una mutación adquirida y se vuelven inestables con las opciones de tratamiento con inmunoterapia que tendrán sin necesidad de rebiopsia (49).

La monitorización del ADN circulante en cáncer de endometrio tiene potencial clínico, pero faltan más estudios para definir cómo y cuándo para poder aplicar su utilidad a la práctica clínica diaria, aunque la previsión es que podrá usarse de manera rutinaria en el futuro.

OTROS BIOMARCADORES: CITOLOGÍA Y FLUIDOS CERVICOVAGINALES

Están estudiándose técnicas diagnósticas basadas en el estudio de muestras de citología cervicovaginal o fluidos cervicovaginales para la detección del cáncer de endometrio, algunas de ellas con automuestra. Estas técnicas pueden ser de utilidad en pacientes de alto riesgo o con indicación de estudio de metrorragia posmenopáusica o anómala, ya que evitan pruebas más costosas y molestas para la paciente. Varios estudios han valorado la utilidad de realizar estudios genómicos para la identificación de mutaciones somáticas o incluso metilación de ADN, así como para la identificación de celularidad maligna, mediante inmunohistoquímica junto a los análisis genómicos mediante inteligencia artificial. Con los datos prelimina-

res, hacen falta más estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar la precisión de estas técnicas antes de que sean aplicables a nivel poblacional (50).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Institutes of Health; 2024 [accessed october 2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
2. 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
3. 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
4. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TRANSPORT initiative. *Mod Pathol* 2015;28(6):836-44. DOI: 10.1038/modpathol.2015.43
5. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(12):2002-7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001929
6. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123(5):802-13. DOI: 10.1002/cncr.30496
7. Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19(9):510-21.
8. 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(29):3388-97.
9. 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
10. Musacchio L, Boccia SM, Caruso G, et al. Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Choice for Endometrial Cancer Patients? *J Clin Med* 2020;9(6):1721. DOI: 10.3390/jcm9061721
11. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.1902105
12. 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
13. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
14. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-58.
15. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159-70.
16. Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1135-46.
17. Bogani G, Monk BJ, Powell MA, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol* 2024;35(5):414-28.

18. Pignata S, Marth C, Moore RG, et al. Phase III ENGOT-En9/LEAP-001 study: Lenvatinib + pembrolizumab (LEN/PEMBRO) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *ESMO Open* 2024;2059-7029.
19. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, et al. ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 2024.
20. Mirza MR, Coleman RL, Hanker L, et al. ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). *Int J Gyn Can* 2020;30(Suppl.4): A112.
21. 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.
22. Borden L, Dvorak J, Barrett Z, et al. MLH1 hypermethylation predicts poor outcomes with pembrolizumab in recurrent endometrial cancer (087). *Gynecologic Oncology* 2022;166. DOI: 10.1016/s0090-8258(22)01312-9
23. Eskander RN, Sill M, Miller A, Beffa L, Moore R, Hope J. Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1254-335. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2
24. Pavelescu LA, Enache RM, Roşu OA, et al. Predictive Biomarkers and Resistance Mechanisms of Checkpoint Inhibitors in Malignant Solid Tumors. *Int J Mol Sci* 2024;25(17):9659.
25. Vergote I, Pérez-Fidalgo JA, Hamilton EP, et al. Oral Selinexor as Maintenance Therapy After First-Line Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5400-10.
26. Makker V, Pérez-Fidalgo JA, Valabrega G, et al. Long-term follow-up of efficacy and safety of selinexor maintenance treatment in patients with TP53wt advanced or recurrent endometrial cancer: A subgroup analysis of the ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO study. *Gynecol Oncol* 2024;185:202-11.
27. Hashim M, Tizen NMS, Alfian N, et al. A study of HER2 expression in endometrial carcinoma: a single centre experience. *Pan Afr Med J* 2021;38:200.
28. Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(1):26-35.
29. Swift BE, Gien LT. Incorporating Molecular Diagnostics into Treatment Paradigms for Endometrial Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(8):1121-34.
30. 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.
31. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58.
32. Fucà G, Sabatucci I, Paderno M, et al. The clinical landscape of antibody-drug conjugates in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(11):1795-804. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005607
33. Santin AD, Corr BR, Spira A, et al. Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Patients with Advanced Solid Tumors (TROPiCS-03): Analysis in Patients with Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(29):3421-9.
34. Criscitiello C, Morganti S, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):20.
35. Bregar A, Deshpande A, Grange C, et al. Characterization of immune regulatory molecules B7-H4 and PD-L1 in low and high grade endometrial tumors. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):446-52.
36. Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol* 2022;12:819128
37. Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study. *Gynecol Oncol* 2022;164(3):481-91.
38. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35(5):625-32.
39. Bian X, Gao J, Luo F, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene* 2018;37(3):341-51.
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.
41. Njoku K, Barr CE, Crosbie EJ. Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front Oncol* 2022;12:890908.
42. Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, et al. LBA28 A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol* 2020.
43. Niloff JM, Klug TL, Schaeztl E, et al. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(8):1057-8.
44. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2015;15:396.
45. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumour Biol* 2018;40(2):1010428318757103.
46. Dai C, Zheng Y, Li Y, et al. Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:4491-500.
47. Chen Q, Zhang ZH, Wang S, et al. Circulating Cell-Free DNA or Circulating Tumor DNA in the Management of Ovarian and Endometrial Cancer. *OncoTargets and Therapy* 2019;12:11517-30. DOI: 10.2147/OTT.S227156
48. Charo LM, Eskander RN, Okamura R, et al. Clinical implications of plasma circulating tumor DNA in gynecologic cancer patients. *Mol Oncol* 2021;15(1):67-79. DOI: 10.1002/1878-0261.12791
49. Moss EL, Gorsia DN, Collins A, et al. Utility of Circulating Tumor DNA for Detection and Monitoring of Endometrial Cancer Recurrence and Progression. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2231.
50. Baker-Rand H, Kitson SJ. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel)* 2024;16(5):1028.

Enfermedad trofoblástica gestacional

Gestational trophoblastic disease

Gloria Marquina¹, María José Gimeno², Daniele Palazzin³, Antonio Casado¹

¹Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Cáncer de Tiroides y Tumores de Origen Desconocido. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC). Centro de referencia EURACAN. Madrid.

²Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

³Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Palabras clave:

Mola. Gestación molar. Enfermedad trofoblástica gestacional. Neoplasia trofoblástica gestacional. Coriocarcinoma. Neoplasia posmolar. Tumor trofoblástico del sitio placentario. Tumor trofoblástico epitelioides.

Resumen

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) engloba diferentes lesiones premalignas y malignas raras que surgen fruto de una gestación anormal. Las formas malignas se conocen como *neoplasia trofoblástica gestacional* (NTG), que, aunque se diagnostiquen con enfermedad metastásica, tienen un pronóstico excelente si se tratan adecuadamente por equipos expertos.

En este artículo realizaremos un repaso de la patogenia, factores de riesgo, incidencia, diagnóstico y tratamiento de la ETG y de la NTG.

Keywords:

Mole. Molar pregnancy. Gestational trophoblastic disease. Gestational trophoblastic neoplasia. Choriocarcinoma. Post-molar neoplasia. Placental site trophoblastic tumour. Epithelioid trophoblastic tumour.

Abstract

Gestational trophoblastic disease (GTO) encompasses different rare premalignant and malignant lesions that arise as a result of an abnormal pregnancy. The malignant forms are known as Gestational Trophoblastic Neoplasia (GNT) which, even when diagnosed with metastatic disease, have an excellent prognosis if adequately treated by expert teams.

In this article we will review the pathogenesis, risk factors, incidence, diagnosis and treatment of ETG and NTG.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Marquina G, Gimeno MJ, Palazzin D, Casado A. Enfermedad trofoblástica gestacional. Rev Cáncer 2024;38(6):314-324

DOI: 10.20960/revcancer.00083

©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):314-324]

Correspondencia:

Gloria Marquina. Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Cáncer de Tiroides y Tumores de Origen Desconocido. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: gloria.marquina@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), o como se conoce coloquialmente, *embarazo molar* o *mola*, es una entidad rara ginecológica cuyo término engloba diferentes lesiones premalignas y malignas que surgen fruto de una gestación anormal. Las formas premalignas incluyen las molas hidatidiformes (MH): mola hidatidiforme completa (MHC), mola hidatidiforme parcial (MHP) y el nódulo de asiento placentario (APSN, por sus siglas en inglés: *Atypical Placental Site Trophoblastic Tumour*).

Las formas malignas ocurren en un pequeño porcentaje de casos y se denominan *neoplasias trofoblásticas gestacionales* (NTG). Este término incluye: mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico epitelioide (ETT, por sus siglas en inglés: *Epithelial Trophoblastic Tumour*) y tumor trofoblástico de asiento placentario (PSTT, por sus siglas en inglés: *Placental Site Trophoblastic Tumour*).

Las pacientes con ETG o NTG suelen ser mujeres en edad fértil y el objetivo del tratamiento debe incluir no solo la curación, sino también la preservación de la fertilidad. La histerectomía no es, por tanto, un tratamiento requerido en la ETG ni en la NTG salvo en casos seleccionados.

En este artículo realizaremos un repaso de la patogenia, factores de riesgo, incidencia, diagnóstico y tratamiento de la ETG y de la NTG.

PATOGENIA

Las MH son tumores placentarios benignos, resultado de la fecundación anormal de un óvulo. Se producen por un exceso de proliferación del trofoblasto y, por ello, un desarrollo anormal placentario.

Pueden diferenciarse dos tipos de MH: MHC y MHP. Estas difieren en cuanto al contenido cromosómico, el aspecto

ecográfico e histopatológico, el riesgo de malignización y el comportamiento clínico (1) (Tabla I).

Las MHC casi siempre presentan un cariotipo diploide (85-90 % de los casos), 46XX en el 85-90 % de los casos: el espermatozoide haploide fecunda un óvulo enucleado y posteriormente se duplica, lo que da lugar a una mola de dotación cromosómica diploide. En el restante 10-15 % de los casos, el cariotipo de la MHC es 46XY, resultado de la fecundación simultánea de un óvulo enucleado por dos espermatozoides (1).

Genéticamente se diferencian 2 tipos de MHC: monoespérmica y diespérmica (Fig. 1). La MHC monoespérmica sucede en un 85 % de los casos, es homocigota, fruto de la duplicación del cromosoma paterno. El cariotipo siempre es 46XX, ya que la combinación 46YY es letal.

La MHC diespérmica ocurre en el 15 % de los casos, es heterocigota, resultado de un óvulo sin contenido genético fecundado por dos espermatozoides, por lo que el cariotipo sería tanto 46XX como 46XY.

En una MHC, por lo tanto, la totalidad del contenido cromosómico es de origen paterno. Puesto que los genes paternos son los que mayoritariamente controlan el desarrollo placentario (a diferencia de los genes maternos que controlan preferentemente el desarrollo embrionario), el exceso de estos genes y la ausencia de los maternos conlleva un crecimiento exagerado de la placenta y del trofoblasto, con ausencia de tejido fetal.

Las MHP, en cambio, presentan un cariotipo triploide (69XXX, 69XXY o 69XYY), resultado de la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides o por un espermatozoide diploide (Fig. 2). Puede, entonces, haber presencia de un feto concomitante, pero este no resulta viable y casi siempre presenta múltiples malformaciones.

El coriocarcinoma gestacional tiene su origen en el epitelio coriónico y se asocia con MHC previa (50 %), abortos espontáneos previos (25 %), gestaciones normales (22 %) y embarazos ectópicos.

Tabla I. Principales diferencias entre mola hidatidiforme completa y mola hidatidiforme parcial

Características	Mola hidatiforme completa	Mola hidatiforme parcial
Cariotipo	46 (XX, XY) Origen paterno	69 (XXX, XXY, XYY). Origen paterno y materno
Tejido fetal	No	Sí
Vellosidades coriónicas	Hidrópicas, semitransparentes Edema laxo	Afectadas focalmente Edema local
Hiperplasia trofoblástica	General Atípica	Focal, ligera
Patología asociada	Mola invasiva	

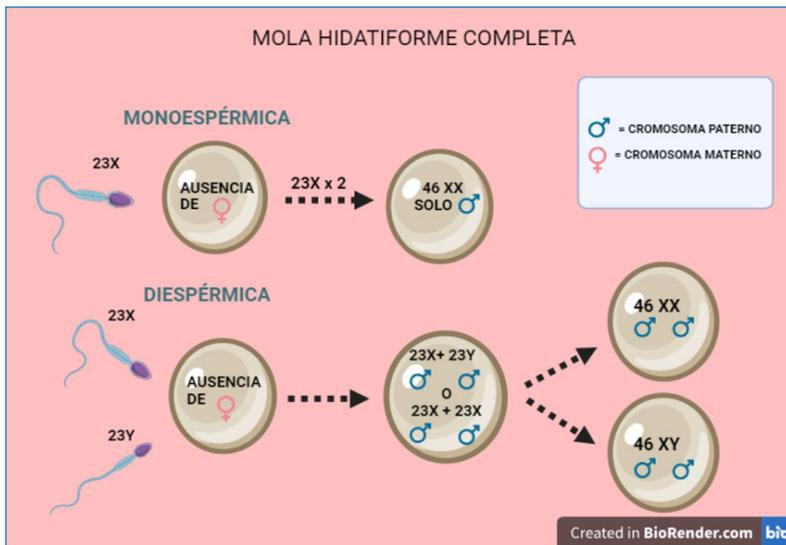


Fig. 1. Patogenia de la mola hidatiforme completa.

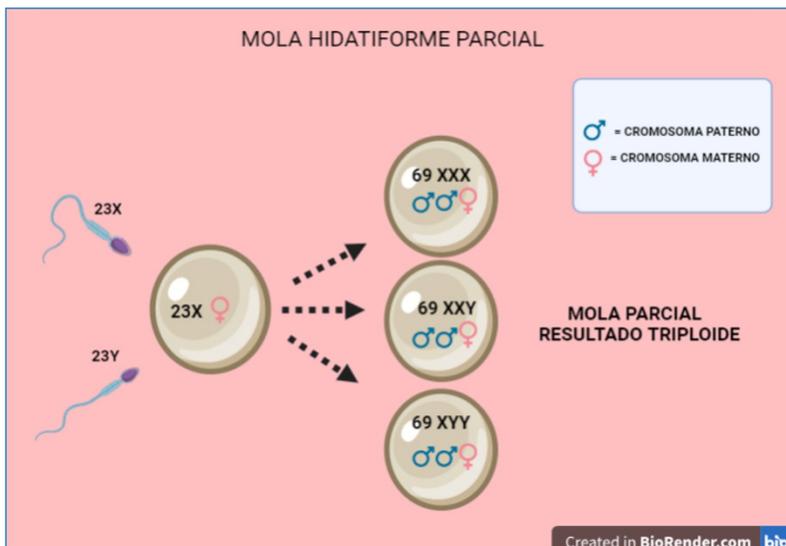


Fig. 2. Patogenia de la mola hidatiforme parcial.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de ETG es la edad materna. Numerosos estudios coinciden en que el riesgo de MHC se aproxima al doble en mujeres menores de 21 años y mayores de 35 años, y puede llegar a ser 7,5 veces mayor cuando la edad supera los 40 años (2-5). Estos datos sugieren que el riesgo de gametogénesis y fecundaciones anormales es mayor en los extremos de la edad fértil de las mujeres.

La historia personal de abortos previos o de embarazos molares también es un factor de riesgo, que se ve incrementado con embarazos molares posteriores. Tras un primer embarazo molar, el riesgo de incidencia de una siguiente gestación molar es de un 1,5 % y aumenta hasta

el 25 % tras dos embarazos molares. Sin embargo, las gestaciones molares previas no impiden tener gestaciones viables posteriores.

En familias con embarazos molares recurrentes, la aparición de estas molas se ha asociado con mutaciones recesivas en los genes *NLRP7* y *KHDC3L* (6,7), que codifican componentes del complejo materno subcortical del ovocito, responsable de la transición ovocito-embrión (8). Un 75 % de MHC se han asociado a mutaciones en ambos genes.

Existen otros factores conocidos cuya asociación con el riesgo de desarrollar una ETG es, sin embargo, incierta: la etnia, el uso de anticonceptivos orales combinados, el déficit de caroteno y vitamina A, menarquia tardía, tabaquismo, alcoholismo y ciclos menstruales irregulares.

INCIDENCIA

La incidencia de la ETG es muy variable en la literatura. Es difícil conocer el dato real, dada la baja incidencia de la patología, la falta de registros oficiales y que, en ocasiones, un aborto espontáneo puede deberse a un embarazo molar que, al no haberse realizado un estudio anatómico-patológico, no queda diagnosticado.

La estimación de la ETG se sitúa entre 0,6 y 8 casos por cada 1000 gestaciones; un 85 % corresponde con la presencia de MHC o MHP. Estos datos dependen mucho de la fuente consultada. Los valores más bajos pertenecen a Europa y Estados Unidos, y los datos más altos, con los países asiáticos (2,9,10). Hay que tener en cuenta que estos valores de incidencia varían con el tiempo y la población estudiada y que ya existen registros que describen incidencias menores (1-2 por cada 1000 gestaciones), en ocasiones relacionadas con la mejora en las condiciones de vida y la mejor recogida de datos (11,12).

En uno de los mayores estudios sobre la presencia de embarazos molares, de un total de 22 000 concepciones, se identificaron un 3 % mediante matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (*array* SNP). De todos los identificados como molas, más del 65 % no se detectaron ni por ultrasonidos ni por análisis histopatológico estándar (13). Este análisis de los productos de la concepción no es una práctica estandarizada, por lo que la verdadera incidencia del embarazo molar está infraestimada.

En cuanto a la NTG, su incidencia también varía entre continentes. Concretamente, la incidencia de coriocarcinoma es de 1,9, 2 y 3,3 por cada 40 000 gestaciones en Norteamérica y Europa, el sudeste asiático y Japón, respectivamente (2,14). Para otras NTG más raras, como el PSTT o el ETT, se estima una incidencia aún menor: 1 por cada 100 000 gestaciones (15,16).

GENÉTICA Y PATOLOGÍA

Los hallazgos anatomopatológicos varían según el tipo de MH, ya sea MHP o MHC, la mola invasiva o el coriocarcinoma gestacional (Tabla I).

MHC

Histológicamente no hay tejido fetal. Existe una tumefacción hidrópica de las vellosidades coriónicas, que suelen estar mal vascularizadas y presentar edema laxo, además de una hiperplasia trofoblástica atípica, con un epitelio proliferativo que afecta al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto (17).

MHP

Histológicamente puede encontrarse tejido fetal, desde solo unas células hasta tejidos fetales. No todas las vellosidades están afectadas de tumefacción hidrópica. Encontramos algunas normales y otras edematosas, aunque también hay hiperplasia trofoblástica, si bien esta es focal y ligera (17).

Mola invasiva

Las vellosidades hidrópicas pueden invadir el miometrio y llegar a perforar la cavidad uterina, lo que produce hemorragias. Histológicamente hay proliferación de componentes del trofoblasto (17).

Coriocarcinoma gestacional

Histológicamente se describen como masas hemorrágicas y necróticas sin vellosidades coriónicas. El tumor está formado por un citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de epitelio cúbico y anaplásico, con mitosis abundantes y anómalas. El tumor infiltra el miometrio, llega hasta los vasos sanguíneos y, en algunos casos, sale de la serosa y se extiende hasta estructuras adyacentes (18).

Hoy en día, una herramienta muy útil para la confirmación diagnóstica de un embarazo molar es el estudio genético de la mola. Pueden realizarse determinaciones cariotípicas, técnicas de hibridación *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica del gen *p57*. Este gen es responsable de la síntesis de la proteína *p57KIP2*, de sellado paterno y expresión materna, lo que implica su expresión exclusiva en la MHP, donde hay presencia del alelo materno. Una inmunohistoquímica positiva del gen *p57* confirma la sospecha de una MHP y excluye el diagnóstico de MHC (19).

DIAGNÓSTICO

La ETG se manifiesta como una gestación normal, es decir, con amenorrea y síntomas acompañantes clásicos, como las náuseas. Sin embargo, puede cursar con otros síntomas, como: metrorragia en el primer trimestre de gestación, hiperémesis gravídica, dolor abdominal, preeclampsia precoz, síntomas relacionados con hipertiroidismo, aumento del tamaño uterino mayor de lo esperable por la edad gestacional, presencia de quistes ováricos generalmente bilaterales, etc. (20).

Más infrecuentemente, puede aparecer la expulsión vaginal de vesículas parecidas a "un racimo de uvas".

Estos síntomas, por lo general, no suelen verse en “países desarrollados”, dado el control obstétrico que se realiza desde el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en países con menos recursos sanitarios (incluso con menos acceso a pruebas de embarazo) la posibilidad de que las pacientes desarrollen síntomas relacionados con la ETG es mayor.

El sangrado vaginal puede verse también en la amenaza de aborto espontáneo, de ahí que, en algunas ocasiones, el diagnóstico de ETG no se realice hasta disponer del estudio histopatológico de la muestra de tejido uterino.

El diagnóstico de sospecha de la ETG se realiza con un análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) o de su subunidad beta (B-hCG) y con una ecografía transvaginal.

El análisis cuantitativo de hCG se realiza en un análisis de sangre; esta hCG habitualmente es muy elevada en la ETG, incluso en cifras que superan 1 000 000 mU/mlU. Debe tenerse en cuenta que en el primer trimestre de gestación es posible que el trofoblasto no haya proliferado lo suficiente como para dar niveles muy aumentados de hCG.

La ecografía transvaginal suele presentar un patrón muy característico en la MHC denominado *tormenta de nieve*. Se detecta una masa intrauterina multivacuolada de aspecto quístico con contenido heterogéneo e hiperecogénico, en la que hay vellosidades coriales grandes, irregulares, dismórficas y cavitadas e hiperplasia o atipia del sincitiotrofoblasto. En la imagen ecográfica de una MHC no se aprecia ni tejido fetal ni líquido amniótico, pero sí la presencia de una placenta gruesa que ocupa el útero casi en su totalidad, así como quistes ováricos. En cambio, en una MHP puede haber presencia de líquido amniótico, aunque en bajas cantidades, y de un feto, más pequeño de lo esperado en una gestación normal o bien de partes fetales. Además, en una MHP la proliferación trofoblástica y el edema de las vellosidades coriales son menores respecto a una MHC.

La sospecha diagnóstica ecográfica se confirma con el estudio histopatológico de una muestra de tejido.

TRATAMIENTO DE LA ETG PREMALIGNA: MH Y APSN

El tratamiento de la MH consiste en realizar un legrado evacuador, preferiblemente ecoguiado; es decir, realizar la resección de la capa endometrial del útero junto con las lesiones visibles en la cavidad uterina o restos trofoblásticos por raspado o aspiración. El hecho de ser guiado por

ecografía ayuda a la eliminación de toda la ETG y minimiza el riesgo de perforación uterina (21).

La evacuación uterina farmacológica está contraindicada, ya que tiene peores resultados, más morbilidad materna y más riesgo de hemorragia y de desarrollo de NTG.

Una vez concluido el legrado evacuador, se requiere la realización de un seguimiento de la paciente con B-hCG en sangre como mínimo cada 2 semanas hasta su normalización. Tras esta normalización, la paciente debe continuar con seguimiento de B-hCG en sangre mensualmente durante 6 meses más. Es fundamental asesorar a la paciente en el uso de anticonceptivos (preservativo o anticoncepción hormonal) durante 1 año tras el legrado evacuador para minimizar que la siguiente gestación no sea molar. Posteriormente, pasado un año de la normalización de la BHCG, tras el legrado la paciente podrá intentar una nueva gestación (21).

Estará indicada la realización de un segundo legrado evacuador en caso de enfermedad persistente tras el primer legrado con persistencia de hemorragia, evidencia ecográfica de tejido molar intrauterino o estabilización (*plateau*) de la B-hCG (22). No está indicada la realización de un tercer legrado evacuador, ya que aumenta el riesgo de sinequias uterinas o del síndrome de Asherman.

La histerectomía no es el tratamiento estándar en la MH. Siempre debe considerarse como última opción en mujeres mayores de 40 años o perimenopáusicas con deseos genésicos cumplidos. Esta maniobra disminuye el riesgo de enfermedad persistente, pero no elimina por completo el riesgo de NTG (el riesgo de NTG tras el legrado evacuador es del 15-20 % frente al 3-5 % tras una histerectomía) ni la necesidad de quimioterapia (23,24).

El APSN se describió por primera vez en 2015 (25). Se considera que es un precursor de las NTG malignas: ETT y PSTT en un 14 % de los casos (26). Para su diagnóstico deben realizarse una ecografía pélvica, una RM pélvica y una histeroscopia; esta última puede mostrar la extensión multifocal y permite la obtención de muestra histológica para el diagnóstico.

Dada su asociación a ETT y PSTT, el tratamiento debe ser más enérgico que en el caso de la MH y dependerá de si la paciente tiene su deseo genésico cumplido. Aquellas que no tengan el deseo genésico cumplido, deberá realizarse un seguimiento con histeroscopia, B-hCG y pruebas de imagen, pero no hay un consenso sobre la frecuencia ni la duración de este seguimiento. Una vez que la paciente tenga su deseo genésico cumplido, el tratamiento es la histerectomía, dado que el APSN puede estar en el miometrio de forma asintomática y es difícil establecer hoy

por hoy su potencial de malignización. La paciente podrá ser dada de alta si en la muestra de la histerectomía no se detecta ETT o PSTT; si se detectasen una de estas dos entidades, pasaría a considerarse una paciente con NTG y debería ser tratada de acuerdo con ello.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La NTG posmolar se diagnostica tras una MH (MHC o MHP): mola invasiva o coriocarcinoma. Hay NTG que no derivan de una MH previa, como ETT y PSTT.

El diagnóstico de una NTG posmolar se realiza en función de la evolución de las determinaciones de B-hCG (Tabla II) y no debe realizarse biopsia diagnóstica ante el alto riesgo de sangrado al tratarse de lesiones muy vascularizadas. Las entidades ETT y PSTT requieren biopsia para su diagnóstico (20).

Tabla II. Diagnóstico de la NTG posmolar

Aumento de B-hCG en 2 valores consecutivos realizados cada 2 semanas
Plateau (elevación < 10 % o disminución < 10 %) de B-hCG en 3 valores consecutivos realizados cada 2 semanas

ESTADIFICACIÓN DE LA NTG POSMOLAR

La estadificación se realiza con el valor de la B-hCG y pruebas de imagen, como ecografía transvaginal y radiografía de tórax. Si se detectan metástasis pulmonares en la radiografía de tórax, se requerirá la realización

de una tomografía axial Computarizada (TAC) para una estadificación completa. Las metástasis pulmonares de < 1 cm visibles con TAC pueden no ser visibles en una radiografía de tórax, pero esto no parece que afecte al pronóstico de la paciente (27), por lo que tan solo ha de realizarse un TAC de tórax en caso de que en la radiografía de tórax se detecten lesiones pulmonares sospechosas.

En caso de que haya metástasis pulmonares, debe completarse el estudio con una resonancia magnética (RM) cerebral.

Una vez realizadas todas las pruebas de imagen, debe estadificarse en función del riesgo de la NTG de la paciente. El riesgo se calcula mediante una tabla en la que diferentes aspectos, como la edad materna, la gestación que ha dado lugar a la NTG, etc., (Tabla III) tienen diferente puntuación. La suma de esa puntuación dará lugar a un valor, que será el riesgo de la NTG. Esta puntuación ha de calcularse en el momento del inicio de tratamiento (28).

TRATAMIENTO DE LA NTG

Bajo riesgo

En NTG con puntuaciones de entre 0 y 6 puntos, se considera que tienen bajo riesgo de desarrollar resistencia a la monoquimioterapia, por lo que en estas entidades la monoterapia es el tratamiento estándar: metotrexate (MTX) o actinomicina-D (Act-D) (29) (Tabla IV). MTX es el esquema más utilizado en Europa.

No hay ensayos clínicos que comparen ambos regímenes, aunque hay estudios que han comparado MTX y

Tabla III. Tabla de puntuación para el cálculo del riesgo FIGO en neoplasia trofoblástica gestacional

	0	1	2	4
Edad materna	< 40	> 40	-	-
Gestación	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde la gestación (en meses)	< 4	4-6	7-12	12
hCG mIU/mL pretratamiento	< 1000 (10 ³)	1000-10 000 (10 ³ -10 ⁴)	10 000-100 000 (10 ⁴ -10 ⁵)	> 100 000 (> 10 ⁵)
Tumor visible de mayor tamaño (incluyendo útero) en cm	-	3-4	≥ 5	
Lugar de la metástasis	Pulmón	Bazo y riñón	Tracto gastrointestinal	Cerebro e hígado
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	1 fármaco	≥ 2 fármacos

Según la puntuación, la NTG de la paciente se dividirá en bajo riesgo (0-6 puntos), alto riesgo (7-12 puntos) y ultra alto riesgo (≥ 13 puntos), lo que determinará el tratamiento que deba recibir.

Act-D con esquemas diferentes a los esquemas utilizados en la actualidad.

En ESMO 2024 se presentaron datos del estudio TROPHAMET, estudio fase I/II en el que se testaba la adición de avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas al tratamiento con metotrexate días 1, 3, 5 y 7 de cada 15 días alternando en días pares (2, 4, 6, 8) con ácido fólico en pacientes con NTG de bajo riesgo. Se incluyeron 26 pacientes en el estudio de eficacia obteniendo normalización de la BHCG

en el 96,2 % de las pacientes en menos de 4 meses de tratamiento. El seguimiento es corto, menor de 2 años, y no ha habido recaídas. Podría considerarse un nuevo estándar de tratamiento en un futuro no muy lejano (30).

Tanto con MTX como con Ac-D debe monitorizarse la hCG cada dos semanas. El objetivo del tratamiento es normalizar la hCG. El tratamiento se administra hasta la normalización de la hCG, a partir de lo que se administrarán de 2 a 4 ciclos más de tratamiento (“consolidación”) (31,32).

Tabla IV. Esquemas más utilizados en neoplasia trofoblástica gestacional

Fármaco	Esquema de tratamiento
Bajo riesgo	
MTX	50 mg i. m. o 1 mg/kg días 1, 3, 5 y 7 con rescates de ácido fólico 15 mg oral a las 30 h tras MTX los días 2, 4, 6 y 8 Se repite cada 2 semanas
Act-D	1,25 mg/m ² i. v. Se repite cada 2 semanas
Alto riesgo	
EMA-CO	Día 1: Act-D 0,5 mg/m ² i. v. bolo Etopósido 100 mg/m ² i. v. en 30 minutos MTX 300 mg/m ² infusión continua durante 12 horas Act-D 0,5 mg/m ² i. v. bolo Etopósido 100 mg/m ² i. v. en 250 cm ³ 1 hora Ácido fólico 15 mg oral cada 12 horas, 4 dosis en total. Iniciar 24 horas tras el inicio de MTX Día 8 Vincristina 1 mg/m ² i. v. bolo (máximo 2 mg) Ciclofosfamida 600 mg/m ² i. v. en 30 minutos Se repite cada semana
EP-EMA	Día 1, 2 y 3 Etopósido 150 mg/m ² i. v. Cisplatino 150 mg/m ² i. v. Día 8 Etopósido 100 mg/m ² i. v. en 30 minutos MTX 300 mg/m ² infusión continua en 12 horas Act-D 0,5 mg/m ² i. v. Se repite cada semana
EP dosis bajas	Día 1 Etopósido 100 mg/m ² i. v. Cisplatino 20 mg/m ² i. v. Día 2 Etopósido 100 mg/m ² i. v. Cisplatino 20 mg/m ² i. v. Se repite cada semana
Otros esquemas	
TP-TE	Día 1 Paclitaxel 135 mg/m ² i. v. Cisplatino 60 mg/m ² i. v. Día 8 Paclitaxel 135 mg/m ² i. v. en 3 horas Etopósido 150 mg/m ² i. v. en 1 hora Se repite cada semana
Pembrolizumab	200 mg i. v. cada 3 semanas
Avelumab	10 mg/kg i. v. cada 2 semanas

Alto riesgo

En NTG con puntuaciones de entre 7 y 12 puntos, se considera que tienen alto riesgo de desarrollar resistencia a la monoquimioterapia, por lo que deben tratarse con poliquimioterapia. Estas pacientes deben ser derivadas a centros expertos. El esquema más utilizado en NTG de alto riesgo es EMA-CO (33) (Tabla IV). Sin embargo, en el caso de que la paciente tenga metástasis hepáticas para reducir la mielotoxicidad y reducir las resistencias tardías, es preferible utilizar EP-EMA; en el caso de metástasis cerebrales, hepáticas, pulmonares u otra causa que aumente el riesgo de sangrado de la paciente o de complicaciones metabólicas, debe iniciarse con EP a dosis bajas para minimizar el riesgo de sangrado o de complicaciones metabólicas.

El tratamiento de quimioterapia del coriocarcinoma gestacional debe realizarse como si se tratase de una NTG de alto riesgo. Hay publicaciones que sugieren que el tratamiento con monoterapia no es adecuado en esta neoplasia (34).

El control de tratamiento en NTG de alto riesgo se realiza de manera idéntica a NTG de bajo riesgo. La B-hCG debe monitorizarse al menos cada dos semanas. El objetivo del tratamiento es normalizar la hCG. El tratamiento se administra hasta la normalización de la B-hCG, a partir de lo cual se administrarán de 2 a 4 ciclos más de tratamiento (“consolidación”).

Ultraalto riesgo

En estas pacientes con ≥ 13 puntos en la clasificación del riesgo o con mucha carga tumoral, debe tenerse especial precaución al iniciar un tratamiento, porque las pacientes pueden morir si se administra un tratamiento de poliquimioterapia al inicio. Deben ser derivadas a centros expertos. Por este motivo es fundamental iniciar un tratamiento semanal de “bajas dosis” para después, al cabo de 1-3 semanas, pasar a poliquimioterapia (35). En la poliquimioterapia puede administrarse EMA-CO si la paciente presenta metástasis cerebrales o enfermedad leptomenígea. Este esquema se modifica mínimamente elevando la dosis de MTX a 1 g/m² para mayor penetrancia en el sistema nervioso central (36). Hay centros en los que, además, se administra MTX intratecal, pero esto no es un estándar internacional. Otra opción será administrar EP-EMA, que se preferirá en pacientes con metástasis hepáticas, independientemente de la existencia de enfermedad cerebral, en cuyo caso se elevará la dosis de MTX a 1 g/m² (36).

TRATAMIENTO DE ETT, PSTT

Tanto ETT como PSTT deben sospecharse ante niveles de B-hCG normales o levemente elevados. A diferencia de la

NTG posmolar, requieren diagnóstico histológico mediante resección de la lesión uterina, histerectomía o resección de lesión metastásica. Son diagnósticos ultrarraros, por lo que las pacientes con estos diagnósticos deben derivarse a centros de referencia o con experiencia en ETG y, además, deben registrarse en: <http://stdc.group.shef.ac.uk/ps-uhr/> (16).

Ante un diagnóstico de ETT o PSTT, el estudio de estadificación debe incluir TAC de tórax, abdomen y una RM cerebral (20).

El tratamiento de estas entidades se determina en función de dos factores pronósticos: estadificación FIGO (37) (Tabla V) e intervalo desde la gestación y el desarrollo de ETT o PSTT (38-40) (Tabla VI).

Tabla V. Estadificación FIGO

Estadio	Descripción
I	Tumor confinado en el útero
II	El tumor se extiende al tracto genital (anejos, vagina)
III	Metástasis pulmonares con o sin afectación del tracto genital
IV	Otros lugares de metástasis

Tabla VI. Tratamiento ETT y PSTT

Estadio	Gestación previa	Tratamiento
I	< 48 meses	Histerectomía
	> 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto)
II y III	< 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Valorar resección de tumor residual
	> 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto) Valorar resección de tumor residual
IV	Cualquiera	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto) Valorar resección de tumor residual

La histerectomía es necesaria en ETT y PSTT dado que pueden quedar focos microscópicos de estas NTG que solo pueden detectarse en la pieza de histerectomía. La preservación de fertilidad es experimental y no se recomienda (41).

El tratamiento con quimioterapia en ETT o PSTT incluye platino y el esquema que se recomienda es EP-EMA. Este esquema se administrará entre 12 y 16 semanas, seguidas de un tratamiento de consolidación. El tratamiento de consolidación se ha realizado históricamente con altas dosis de quimioterapia (42). Dada la experiencia que se ha publicado del uso de pembrolizumab en pacientes con NTG, sobre todo ETT y PSTT, con el que se ha conseguido en torno a un 85 % de respuestas en NTG resistentes a los tratamientos (43), su fácil administración y su favorable perfil de toxicidad, hoy en día se recomienda el uso de pembrolizumab (Tabla IV) durante EP-EMA y como tratamiento de consolidación durante 6 meses.

SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO

Las pacientes deben continuar seguimiento mensual de B-hCG durante, al menos, un año tras la primera normalización de B-hCG. En este periodo de tiempo existe mayor riesgo de recurrencia de la NTG (44).

En pacientes con NTG de alto o ultraalto riesgo, además, debe realizarse una prueba de imagen tras el final del tratamiento de consolidación para detectar si hay lesiones visibles. No es necesario realizar exéresis de esas lesiones si la B-hCG es normal (45).

La fertilidad de la paciente no va a verse afectada con monoterapia, por lo general, ni siquiera con el tratamiento con EMA-CO (46), aunque se recomienda a la paciente que evite una siguiente gestación en el primer año tras el tratamiento con quimioterapia, puesto que es el momento de más riesgo de recurrencia. No hay consenso hoy en día sobre el estudio de la placenta en el caso de una gestación a término tras una NTG. Es recomendable realizar un análisis de B-hCG 6 semanas después del parto para confirmar que no hay recurrencia de NTG (47).

No hay un consenso hoy en día acerca del tipo de seguimiento y su duración en ETT o PSTT. Se recomienda realizar B-hCG, sobre todo si estaba elevada al diagnóstico, y prueba de imagen, preferiblemente TAC (20).

RESISTENCIA A TRATAMIENTO

A pesar de que el tratamiento de quimioterapia en NTG es altamente efectivo, hay pacientes que desarrollan resistencias a los tratamientos con monoquimioterapia

o poli quimioterapia. Los criterios de resistencia al tratamiento se exponen en la tabla VII.

Tabla VII. Diagnóstico de la resistencia

Aumento de B-hCG en 3 valores consecutivos realizados cada 2 semanas
<i>Plateau</i> (elevación < 10 % o disminución < 10 %) de B-hCG en 4 valores consecutivos realizados cada 2 semanas

Aproximadamente un 23-43 % de las pacientes tratadas con MTX pueden desarrollar resistencias o toxicidad que requieran cambio de tratamiento. Este cambio de tratamiento se realiza en función del valor de B-hCG: si es < 1000 mUI/mL, se recomienda paso a Act-D, y si es > 1000 mIU/mL, se recomienda paso EMA-CO (20,47,48).

Carboplatino se ha testado como un fármaco alternativo en NTG de bajo riesgo con resistencia a monoquimioterapia, sin una eficacia que apoye su uso (49,50). Avelumab tiene datos de un estudio de fase II no aleatorizados de remisión en el 53 % de los casos sin afectar a la fertilidad que sugieren que puede ser una opción en algunas pacientes (51) (Tabla IV).

En el caso de que se desarrolle resistencia a EMA-CO, debe pasarse a tratamiento con otro esquema de poli quimioterapia que contenga platino; generalmente se recomienda TP-TE (Tabla IV). Hay datos de la efectividad de inmunoterapia, mayoritariamente pembrolizumab, en pacientes con NTG resistentes (43,52). Se recomienda la participación de la paciente en ensayos clínicos.

La radioterapia y la cirugía pueden ser de utilidad en caso de respuesta mixta tumoral con quimioterapia (21,53).

CENTROS DE REFERENCIA EN NTG

Es fundamental derivar a la paciente a centros de referencia o con experiencia en el tratamiento de las NTG para su adecuado manejo. Las NTG son tumores raros ginecológicos y no todos los profesionales sanitarios están expuestos a este tipo de pacientes, altamente curables si son diagnosticadas y tratadas adecuadamente. Pueden encontrarse los centros de referencia en: EOTTD: <https://eottd.org/gtd-centers.html> o ERN-EURACAN: https://euracan.eu/expert-centres-referral-pathways/experts/?_sft_expert-category=female-genital-organs-and-placenta

CONCLUSIONES

La ETG es una entidad ginecológica rara que engloba lesiones premalignas y malignas que surgen fruto de una

gestación anormal. Las formas premalignas son las más frecuentes y requieren, en su mayoría, un tratamiento con legrado evacuador. En ocasiones, pueden derivar a las formas malignas, mucho más infrecuentes: NTG, cuyo tratamiento es la quimioterapia.

Estas NTG tienen altas tasas de curación, incluso cuando se diagnostican con metástasis, si son bien diagnosticadas y tratadas. Dado que se diagnostican, en su mayoría, en mujeres en edad fértil, el objetivo del tratamiento debe incluir no solo la curación, sino también la preservación de la fertilidad. La histerectomía no es, por tanto, un tratamiento requerido en la ETG ni en la NTG, salvo en casos seleccionados.

Hoy en día existen centros de referencia o con dilatada experiencia en el manejo de estas pacientes a los que deberían derivarse para un correcto diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, et al. (editors). *Enfermedad trofoblástica gestacional*. In: Williams Ginecología, 4.^a edición. McGraw-Hill Education; 2020.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073
- Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):470-3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.01.005
- Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(4):406-11. DOI: 10.3109/01443615.2013.771159
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2002;109(1):99-102. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.t01-1-01037.x
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfer F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Of J Eur Soc Med Oncol* 2013;24(6):vi39-50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345
- Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;74:29-41. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.004
- Lu X, Gao Z, Qin D, Li L. A Maternal Functional Module in the Mammalian Oocyte-To-Embryo Transition. *Trends Mol Med* 2017;23(11):1014-23. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.09.004
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):654-62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.005
- Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:7-10. DOI: 10.1159/000094388
- Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CMG, Ten Kate-Booij MJ, Van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic Oncology* 2016;140:70-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.014
- Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. *PeerJ* 2019;20(7):e6490. DOI: 10.7717/peerj.6490
- Maisenbacher MK, Merrion K, Kutteh WH. Single-nucleotide polymorphism microarray detects molar pregnancies in 3 % of miscarriages. *Fertil Steril* 2019;112(4):700-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.015
- Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-428. DOI: 10.12688/f1000research.14953.1
- Yang J, Zong L, Wang J, Wan X, Feng F, Xiang Y. Epithelioid Trophoblastic Tumors: Treatments, Outcomes, and Potential Therapeutic Targets. *J Cancer* 2019;10(1):11-9. DOI: 10.7150/jca.28134
- Marquina G, Szewczyk G, Goffin F. The Rare of the Rarest: Placental Site Trophoblastic Tumor, Epithelioid Trophoblastic Tumor, Atypical Placental Site Nodule. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):239-46. DOI: 10.1159/000536494
- Coronado P, Marquina G, Diestro M, Alonso S, Sánchez-del-Río A, Hardisson D, et al. Guía de Asistencia Práctica Enfermedad trofoblástica gestacional. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63(3):165-84.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfer F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl.1):86-93. DOI: 10.1002/ijgo.13877
- Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Hematol Oncol Clin North Am* 2024;38(6):1191-217. DOI: 10.1016/j.hoc.2024.08.017
- Lok C, Frijstein M, Van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;74:42-52. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.12.001
- Coopmans L, Larsson A, Joneborg U, Lok C, Van Trommel N. Surgical Management of Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):214-29. DOI: 10.1159/000534065
- Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128(3):535-42. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001554
- Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008;53(7):519-24.
- Eysbouts YK, Massuger L, Int'Hout J, Lok CAR, Sweep F, Ottevanger PB. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncol* 2017;145(3):536-42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.018
- Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(2):152-8. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000128
- Jeremie G, Allias F, Trecourt A, Gaillet-Durand L, Bolze PA, Descotes F, et al. Molecular Analyses of Chorionic-Type Intermediate Trophoblastic Lesions: Atypical Placental Site Nodules are Closer to Placental Site Nodules Than Epithelioid Trophoblastic Tumors. *Mod Pathol* 2023;36(1):100046. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100046
- Price JM, Lo C, Abdi S, Winter MC, Coleman RE, Tidy J, et al. The Role of Computed Tomography Scanning of the Thorax in the Initial Assessment of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(9):1731-6. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000534
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285-7. DOI: 10.1016/S0020-7292(02)00063-2
- Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6):CD007102. DOI: 10.1002/14651858.CD007102.pub4

30. You B, Lotz J, Descargues P, Joly Lobbedez F, De la Motte Rouge T, Lebreton C, et al. Avelumab + methotrexate to eradicate low-risk gestational trophoblastic tumors in first-line setting: TROPHAMET phase I/II trial. *Ann Oncol* 2024;35(suppl_2):S544-S595. DOI: 10.1016/j.annonc/annonc1592
31. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):576-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.003
32. Couder F, Massardier J, You B, Abbas F, Hajri T, Lotz JP, et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):80e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.183
33. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636-43. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2636
34. Savage P, Winter M, Parker V, Harding V, Sita-Lumsden A, Fisher RA, et al. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study. *BJOG* 2020;127(9):1102-7. DOI: 10.1111/1471-0528.16202
35. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280-6. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1817
36. Savage P, Kelpianides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblastic neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137(1):73-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.01.530
37. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983;692:7-81.
38. Frijstein MM, Lok CAR, Van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger L, Van Werkhoven E, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol* 2019;152(2):361-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.015
39. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374(9683):48-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60618-8
40. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019;120(6):587-94. DOI: 10.1038/s41416-019-0402-0
41. Joneborg U, Coopmans L, Van Trommel N, Seckl M, Lok CAR. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Can* 2021;31(3):399-411. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001784
42. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Can* 2019;109:162-71. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.033
43. Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, Rabaiotti E, Candotti G, Pella F, et al. Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2782. DOI: 10.3390/cancers14112782
44. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol* 2019;155(1):8-12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.024
45. Bouchard-Fortier G, Ghorani E, Short D, Aguiar X, Harvey R, Unsworth N, et al. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? *Gynecol Oncol* 2020;158(3):698-701. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.06.483
46. Lok CA, Van der Houwen C, Ten Kate-Booij MJ, Van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG* 2003;110(6):560-6. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02419.x
47. Cortes-Charry R, Hennah L, Froeling FEM, Short D, Aguiar X, Tin T, et al. Increasing the human chorionic gonadotrophin cut-off to ≤ 1000 IU/l for starting actinomycin D in post-molar gestational trophoblastic neoplasia developing resistance to methotrexate spares more women multi-agent chemotherapy. *ESMO Open* 2021;6(3):100110. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100110
48. Jaremit N, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS, Elias KM. Outcomes for relapsed versus resistant low risk gestational trophoblastic neoplasia following single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):751-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.046
49. Winter MC, Tidy JA, Singh K, Sarwar N, Aguiar X, Seckl MJ. Efficacy analysis of single-agent carboplatin AUC4 2-weekly as second-line therapy for methotrexate-resistant (MTX-R) low risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Gynecol Oncol* 2023;175:66-71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.05.072
50. Mora PAR, Sun SY, Velarde GC, Filho JR, Uberty EH, Dos Santos Esteves APV, et al. Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2019;153(2):277-85. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.005
51. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Avelumab in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors with Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3129-37. DOI: 10.1200/JCO.20.00803
52. Baas IQ, Westermann AM, You B, Bolze PA, Seckl M, Ghorani E. Immunotherapy for GTN: a new paradigm. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):230-8. DOI: 10.1159/000533972
53. Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *The Oncologist* 2010;15(6):593-600. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0065