



***SEGUNDO CONSENSO
NACIONAL DE CÁNCER DE
ENDOMETRIO***



Segundo Consenso Nacional de Cáncer de Endometrio

Second National Consensus on Endometrial Cancer

Comité organizador

Flavia Morales-Vásquez, David F. Cantú-de León, Ruvalcaba-Limón, Eva, Claudia Cano-Blanco, Bahena-González, Antonio.

Coordinadores

Milagros C. Pérez-Quintanilla; Irlanda Pacheco-Bravo; Pérez-Montiel, Delia; Eva Ruvalcaba-Limón; Vidal-Millán, Silvia; Barquet-Muñoz, Salim Abraham, Pérez-Álvarez, Sandra Ileana; Efraín Salas-González; Martínez-Cannon, Bertha Alejandra; Gutiérrez-Torres, Salvador; Galicia-Carmona, Tatiana; Calvo-Sánchez, Viridiana; Domínguez-Ocadio, Georgina.

Autores

Acuña-González, Denise¹²; Aguirre-Gómez, Jaqueline¹¹; Ahumada-Pámanes, Ana Carolina¹⁷; Alamilla-García, Gabriela Concepción³⁷; Alvarado-Cabrero, Isabel¹⁸; Alvarado-Zermeño, Adriana¹⁰; Álvarez-Gómez, Rosa María³⁷; Arango-Bravo, Eder Alexandro³⁷; Bahena-González, Antonio³⁷; Barquet-Muñoz, Salim Abraham³⁷; Bautista-Guaso, Juan Luis³²; Blanco-Vázquez, Yazmin Carolina⁵; Bornstein-Quevedo, Leticia⁴¹; Cabrera-Luviano, Jesús Elvis³⁰; Calvo-Sánchez, Viridiana²⁹; Cano-Blanco, Claudia³⁷; Cantón-Romero, Juan Carlos⁴¹; Cantú de León, David Francisco³⁷; Castruita-Ávila, Ana Lilia³⁶; Cetina-Pérez, Lucely del Carmen³⁷; Chávez-Tahuilán, Germán²⁶; Cortes-Esteban, Patricia⁹; Cortés-García, Beatriz Yesenia³⁷; Del Real-Ordoñez, Sarish¹⁶; Domínguez-Ocadio, Georgina³⁷; Elizalde-Méndez, Angel³⁹; Flores-Balcázar, Christian Haydée³⁷; Flores-Castro, Jesús Manuel³⁷; Flores-López, Perla Esmeralda⁹; Fonz-Enríquez, Pedro Damián⁴; Fuentes de la Peña, Homero⁴²; Galicia-Carmona, Tatiana³⁷; García-Ortega, Dorian Yarih³⁷; García-Rodríguez, Severo Antonio⁴⁴; Garnica-Jaliffe, Georgina²⁸; Gaxiola-Sosa, José Luis⁴³; Gómez-Ahumada, Gabriela¹; Gómez-Macias, Gabriela Sofía¹⁹; González-Ochoa, Eduardo³⁸; Gutiérrez-Torres, Salvador³⁷; Herrera-Méndez, Carmen⁸; Hinojosa-García, Luz María⁴⁶; Isla Ortiz, David³⁷; Jaime-Suárez, Blanca María⁴⁵; López Narváez, Ricardo Alberto²²; Maciel-Valentín, Cinthia Yuridia³¹; Martínez-Cannon, Bertha Alejandra³⁸; Maytorena-Córdova, Germán⁴⁴; Mendoza-Oliva, Dolores Leticia²⁵; Molina-Tabárez, Karla Belén²¹; Morales-Palomares, Miguel Ángel²⁸; Morales-Vásquez, Flavia³⁷; Morán-Mendoza, Andrés de Jesús¹⁰; Mota-García, Aida³⁷; Mota-Vega, Beatriz⁶; Moreno Flores, Guillermo³⁷; Narváez-Sarmiento, Iris Mabel⁸; Ochoa-Carrillo, Francisco Javier²¹; Oliva-Posada, Juan Carlos²⁸; Ortégón Cetina, Carlos⁷; Pacheco-Bravo, Irlanda⁴⁵; Peña-Arriaga, Magaly²⁴; Pérez-Álvarez, Sandra Ileana³⁷; Pérez-Montiel, María Delia³⁷; Pérez-Quintanilla, Milagros⁵; Perochena-González, Anamari²¹; Pitalúa-Cortés, Quétzali Gabriela³⁷; Quintero-Solís, Rosario Marisol¹⁵; Ramírez-Medina, Raúl Gerardo³; Ramírez-Urbe, Ronnie Darío²⁷; Reyes-García, Nallely¹²; Reyes-Pérez, Juan Armando³⁷; Rodríguez-Olivo, Jorge³³; Ruvalcaba-Limón, Eva³⁴; Tirado-Gómez, Laura Leticia²⁰; Trejo-Durán, Guadalupe Elizabeth³⁷; Salas-González, Efraín¹⁰; Salazar-Andrade, Jorge Alberto⁹; Salcedo-Hernández, Rosa³⁷; Sebastián-Barajas, Gabriela¹⁴; Sereno-Gómez, Beatriz⁴⁰; Tabarez-Ortiz, Adán Raúl²; Tahuahua Flores, Oscar³⁷; Toledo-Martínez, Karla Liliana²⁸; Valencia-Cedillo, Raquel⁴⁵; Vaquera-Lozano, Ambar²³; Vázquez-Tinajero, Azcary²⁸; Velasco-Rodríguez, Julio César²⁸; Verduzco-Aguirre, Haydeé Cristina³⁸; Vidal-Millán, Silvia³⁷; Wegman-Ostrosky, Talia³⁷; Williards-Inman, Eva Lucia¹³; Zamudio Ozuna, Kathia Susana³⁵

Adscripciones

1. Centro Estatal Cancerología, Chihuahua, Chihuahua, México
2. Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Aguascalientes México
3. Centro Estatal de Cancerología Chihuahua, Chihuahua, México
4. Centro Estatal de Cancerología, Xalapa, Veracruz, México
5. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México
6. Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chihuahua, México
7. Centro Médico de las Américas, Mérida, Yucatán, México
8. Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.
9. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México
10. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. México
11. Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.
12. Centro Médico Naval, Ciudad de México, México.
13. Centro Oncológico de la Región Sureste, Coahuila, México
14. Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Toluca, Estado de México, México
15. Centro Oncológico Internacional, Ciudad de México, México
16. Centro Oncológico Región Sureste, Saltillo Coahuila, México
17. Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México
18. Departamento de Patología Hospital Star Medica Santa Fe, Ciudad de México, México
19. Departamento de Patología, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México
20. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México
21. Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México
22. Hospital Ángeles León, León de los Aldama, Guanajuato, México
23. Hospital Ángeles Torreón, Coahuila, México
24. Hospital Ángeles Valle Oriente, San pedro Garza G., Nuevo León, México
25. Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México
26. Hospital Central Militar, Ciudad de México, México
27. Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México
28. Hospital General de México, Ciudad de México. México
29. Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1, Instituto Nacional del Seguro Social, Chetumal, Quintana Roo, México
30. Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Aguascalientes, México
31. Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, Ciudad de México, México
32. Hospital regional de Alta especialidad del bajío, León, Guanajuato, México
33. ICan Oncology Center, Monterrey, Nuevo León, México
34. Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM), A.C., Ciudad de México, México
35. Instituto Jalisciense de Cancerología, Guadalajara, Jalisco, México.

36. Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad Médica de Alta Especialidad No 25, Monterrey, Nuevo León, México
37. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México
38. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México
39. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México
40. Laboratorio especializado en anatomía patológica en CELTE, Morelia, Michoacán, México
41. Laboratorio InmunoQ, Ciudad de México, México
42. Medicina privada en Ciudad de México, México
43. Unidad Médica de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán, México
44. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia 4, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México
45. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México
46. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México

Resumen: El cáncer de endometrio es la cuarta neoplasia ginecológica de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. En México, ocupa el segundo lugar dentro de las neoplasias ginecológicas con 5,500 nuevos casos y 1,100 fallecimientos registrados y constituye un importante problema de salud pública. **Objetivo:** Desarrollar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio desde una perspectiva interinstitucional del sistema de salud mexicano. **Material y métodos:** El consenso se realizó a través de un panel Delphi modificado. Un comité de oncólogos definió 10 temas específicos a ser discutido por grupos de trabajo con experiencia profesional en la atención de cáncer de endometrio. El consenso se llevó a cabo en una reunión presencial donde se votó para decidir si la recomendación es apropiada y su inclusión en el reporte, con un punto de concordancia del 80%. **Resultados:** Se consensuaron 33 recomendaciones basadas en la evidencia científica identificada y evaluada por el grupo de expertos quienes a través de un consenso formal acordaron la redacción final de las recomendaciones clínicas. **Conclusión:** La presente Guía provee recomendaciones clínicas para el diagnóstico y manejo del cáncer de endometrio contribuyendo a la mejora continua de la calidad de atención en pacientes con cáncer en México.

Palabras clave: cáncer de endometrio; neoplasias de la mujer; guías de práctica clínica; medicina basada en evidencia

Abstract: Endometrial cancer is the fourth gynecologic cancer with the highest incidence and mortality worldwide. In Mexico it holds the second place with 5,500 new cases and 1,100 deaths and constitutes an important public health issue. **Objective:** To develop recommendations for the diagnosis and management of endometrial cancer from an interinstitutional perspective of the Mexican health system. **Methods:** The consensus was performed through a modified Delphi panel. A committee of oncologists defined 10 specific subjects to be discussed by the work groups of experts with professional experience in the management of endometrial cancer. The consensus was performed in-person by voting to decide if a recommendation was adequate for inclusion in the present report, with an agreement cut-off point of 80%. **Results:** Consensus was obtained in 33 recommendations based on the identified evidence evaluated by the experts who reached a formal

consensus on the final draft of all clinical recommendations. **Conclusion:** The present guideline provides clinical recommendations for the diagnosis and management of endometrial cancer, contributing to the quality of care in patients with endometrial cancer in Mexico.

Abreviaturas:

ACS: Sociedad Americana del Cáncer
BQT: Braquiterapia
CAP: Colegio Americano de Patología
CE: Cáncer de endometrio
CMT: Carga Mutacional Tumoral
C/P: Carboplatino/Paclitaxel
MSI-H/dMMR: Reparación deficiente de desajustes del DNA
dMMR: deficiency in mismatch repair
GOG: Grupo de Oncología Ginecológica
GTHS: Globulina transportadora de hormonas sexuales
HI: Hallazgo incidental
HR: Hazard ratio
HT RR: Histerectomía total reductora de riesgo
IC: Intervalo de confianza
IHQ: Inmunohistoquímica
ILV: Invasión linfovascular
IM-RT: Radioterapia de intensidad modulada
LMSu: Leiomiomasarcoma uterino
MMRd: deficiencia en la Reparación de errores del emparejamiento
MSI-H: Alta inestabilidad de microsatélites
NSMP: Perfil molecular no específico
OR: odds ratio
PAF3: Poliposis adenomatosa familiar de tipo 3
P53 abn: Anormalidad en el gen P53
PEComas: Neoplasias de células epitelioides perivasculares
PET CT: Tomografía por emisión de positrones
PgR: Receptor de progesterona
POLE: Gen de la subunidad catalítica épsilon de la ADN polimerasa
QT: Quimioterapia
RE: Receptor de estrógeno
RM: Resonancia magnética
RT: Radioterapia
RTE: Radioterapia externa
SBRT: Radioterapia Estereotáctica Corporal
SEE: Sarcoma del estroma endometrial
SEEBG: Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado
SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado
SG: Sobrevida Global
SL: Síndrome de Lynch
SLE: Sobrevida libre de enfermedad
SLR: Sobrevida libre de recurrencia
SLRL: Sobrevida libre de recurrencia local
SOBRR: Salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo.
SUI: Sarcoma uterino indiferenciado
TC: Tomografía Computarizada
TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

US: Ultrasonido
USC: Carcinoma seroso uterino
VP/VPP: Variantes patogénicas y probablemente patogénicas

Objetivos y metodología de consenso

Introducción

El cáncer de endometrio es la cuarta neoplasia ginecológica de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. De acuerdo con las cifras 2020 de GLOBOCAN, se reportaron 417,000 nuevos casos y 97,000 muertes asociadas al cáncer de endometrio a nivel mundial. En México esta enfermedad ocupa el segundo lugar, dentro de las neoplasias ginecológicas, con aproximadamente 5,500 nuevos casos y 1,100 fallecimientos registrados.¹

El 75% de los casos de cáncer de endometrio se detectan en etapas tempranas (estadios I y II), y del 75 al 90% tienen tasas de sobrevida global de 5 años. Sin embargo, en etapas avanzadas o recurrencias, la quimioterapia convencional tiene bajas tasas de respuesta (21- 36%).² La disminución en las tasas de sobrevida y las recaídas frecuentes se atribuyen a factores como el acceso limitado a especialistas en oncología y tratamientos adecuados.³

En las primeras etapas de la enfermedad, la histerectomía se considera el procedimiento estándar para extirpar el tumor localizado. La evaluación ganglionar desempeña un papel crucial al proporcionar información sobre el pronóstico de la paciente y la posible necesidad de terapias adyuvantes. Detectar oportunamente la enfermedad y proporcionar el tratamiento adecuado son fundamentales para mejorar las perspectivas de recuperación y la calidad de vida de las pacientes con cáncer de endometrio.^{3,4}

En México, a pesar de ser considerado como un área geográfica de mediano riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer en comparación con países de altos ingresos, las neoplasias constituyen un importante problema de salud pública. Es decir, el cáncer, por su elevada frecuencia, implica una carga significativa de enfermedad para mujeres mexicanas, por lo que, para su prevención y control, es necesaria una respuesta social organizada ante la magnitud de la enfermedad.⁴

Objetivo general

Desarrollar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y vigilancia del cáncer de endometrio a través de la experiencia de médicos especialistas y de la búsqueda exhaustiva de literatura médico-científica enfocada en el manejo del cáncer de endometrio desde una perspectiva interinstitucional, que sea de utilidad en todo el Sistema de Salud Mexicano.

Metodología

La actualización del consenso se basó en la metodología de panel Delphi modificado utilizando los lineamientos RAND/UCLA para el diseño e implementación de consensos⁵. Como punto de partida, se estableció un comité organizador conformado por cuatro oncólogos encargados de definir 10 temas específicos que se abordaron en la actualización del consenso, los cuales fueron trabajados por grupos de trabajo. Estos grupos de trabajo estuvieron conformados por un coordinador responsable de organizar las reuniones de trabajo y compilación de la información y de 5 a 12

miembros seleccionados para participar con base en su experiencia profesional en la atención de pacientes con cáncer de endometrio.

El consenso se realizó en dos etapas: en la primera parte, el comité organizador seleccionó 10 temas principales a abordar durante la actualización el consenso nacional de cáncer de endometrio. En total participaron 79 especialistas entre los que se encuentran gineco-oncólogos, patólogos, radiólogos, entre otros. Los especialistas fueron asignados a colaborar de acuerdo con su área de especialidad en los temas seleccionados:

- Epidemiología y factores de riesgo (8 participantes)
- Imagenología (7 participantes)
- Patología y biología molecular (5 participantes)
- Estudio genético y síndromes hereditarios (7 participantes)
- Tratamiento quirúrgico (8 participantes)
- Riesgo bajo y riesgo intermedio (12 participantes)
- Riesgo intermedio-alto y riesgo alto (10 participantes)
- Enfermedad metastásica y enfermedad recurrente (8 participantes)
- Cuidados paliativos (5 participantes)
- Otros sarcomas uterinos (7 participantes)

Las preguntas de investigación fueron definidas en común acuerdo entre el comité organizador y los coordinadores de mesa, resultando en un total de 33 preguntas, para abordar cada una se realizó una revisión sistemática, basada en la metodología Cochrane, las revisiones fueron realizadas por personal de HS Estudios Farmacoeconómicos. Se incluyeron, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales.

Se encontraron en total 3000 publicaciones, de las cuales se seleccionaron aquellas que dieran respuesta a cada pregunta de investigación utilizando el algoritmo PRISMA para el cribado de la información. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó de acuerdo con el tipo de estudio, AGREE II⁶ para guías de práctica clínica, PRISMA⁷ para revisiones sistemáticas y metaanálisis, la herramienta de sesgo Cochrane⁷ para la evaluación de estudios clínicos aleatorizados, STROBE⁸ para estudios observacionales, STARD⁹ para pruebas diagnósticas.

A partir de la selección de los artículos, se elaboró una tabla de evidencias que incluyó el título del artículo, el tipo de estudio, los datos relevantes para abordar la pregunta, la calidad de la evidencia y la herramienta utilizada para la evaluación de calidad. Las tablas de evidencia y documentos seleccionados para fueran usadas por cada grupo de trabajo para realizar sus recomendaciones.

En la segunda etapa el comité organizador realizó una revisión minuciosa de las recomendaciones propuestas por cada grupo de trabajo, con el fin de retroalimentar las mismas y asegurar que no se desviaran del objetivo planteado al inicio del proyecto.

Los comentarios del comité organizador fueron considerados por cada grupo de trabajo para llegar así a la versión que cada grupo de trabajo presentó para la votación. El consenso se llevó a cabo en una reunión presencial donde los especialistas votaron para decidir si la recomendación es apropiada y se podía incluir al reporte o si requería modificaciones, definiendo el punto de

concordancia en un 80%, se consideraron como válidas las votaciones en las que el al menos el 60% de los participantes emitieron su voto. De las 33 recomendaciones propuestas se aceptaron 22 en la primera ronda, 9 en la segunda ronda y 2 en la tercera ronda.

Epidemiología y factores de riesgo

Epidemiology and risk factors

Introducción:

A nivel mundial el cáncer de endometrio (CE) ocupa el 6to lugar en incidencia dentro de los tumores malignos que afectan a las mujeres, con más de 417,000 casos nuevos, los países con mayor desarrollo son los que presentan una mayor tasa de incidencia.¹⁰

En México se reportaron 5,508 casos por año, ocupando el quinto lugar según los datos reportados por GLOBOCAN 2020¹¹. La edad promedio a nivel mundial al diagnóstico es 61 años; el 68% de los casos presentan enfermedad local, el 20% tienen enfermedad locorregional y un 8% metástasis.

La mortalidad por CE ha disminuido a nivel global, sin embargo, cuando se analiza por región o grupo étnico se observa que en países menos desarrollados la mortalidad ha mostrado una tendencia ascendente.¹²

¿Cuáles son los factores de riesgos y protectores?

Evidencia:

La obesidad es el principal factor de riesgo asociado con una fuerte evidencia, el riesgo aumenta de acuerdo con el incremento del índice de masa corporal. Cuando este es igual o mayor a 30 incrementa 3 veces el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, Odds ratio (OR) de 2.99 con un intervalo de confianza (IC) de 2.79-3.36.¹³

El síndrome metabólico incrementa el riesgo en un 45% (OR 1.45 [95% IC 1.16- 1.81]),¹⁴ la diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo en 30% (OR: 1.3 (95% [IC 1.15-1.46]));^{15,16} la exposición a estrógenos sin oposición, el uso de tibolona y la terapia combinada secuencial usada por más de 5 años duplican el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio (OR 2.3 [IC 95% 2.1-2.5]); cuando estos se usan por más de 10 años el OR incrementa hasta 9.5.¹⁷

La terapia con tamoxifeno adyuvante con duración de 5 años para mujeres con cáncer de mama incrementa el OR a 1.5, en la terapia extendida a 10 años este se duplica a 2.29 (IC 95% 1.6-3.28).¹⁸

La dieta con alta ingesta de carnes rojas y/o procesadas, azúcares refinados, productos altos en grasas saturadas y un bajo consumo de frutas y vegetales, incrementa el riesgo de cáncer de endometrio un 37%, (OR 1.37 [95% IC 1.15-1.64]).¹⁹

El síndrome de ovario poliquístico incrementa el riesgo de cáncer de endometrio con un OR de 3.66 (95% IC 2.05-6.54)²⁰

En cuanto a factores relacionados con la reducción de riesgo de presentar, Wang et al reportó que la lactancia materna presenta una relación dosis-respuesta lineal, con una disminución del riesgo de

cáncer de endometrio del 2 % por cada mes adicional de lactancia (RR 0,98; IC del 95 %: 0,97–0,99).²¹

El consumo de café es también un factor protector (OR 0.87), ya que incluye una variedad de compuestos, incluidos polifenoles, diterpenos y melanoidinas, con evidencia de su efecto sobre las respuestas corporales antiinflamatorias y antioxidantes, así como una asociación positiva con la globulina transportadora de hormonas sexuales (GTHS) en mujeres posmenopáusicas; que es el principal transportador de estrógenos y testosterona, reduciendo así los niveles circulantes de hormonas libres.²²⁻²⁴

La dieta mediterránea, la cual se caracteriza por la combinación de alimentos ricos en antioxidantes, fibras, fitoquímicos y ácidos grasos insaturados, así como el consumo de nueces, y frutos secos también cuenta con evidencia de su asociación con una disminución del riesgo en CE (OR: 0.84).^{25,26}

Tabla I. Factores de riesgo

Recomendaciones		Consenso: 89%
Los principales factores de riesgos son obesidad y sobrepeso, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, la exposición a estrógenos sin oposición, uso de tibolona, y la terapia combinada secuencial usada por más de 5 años, dieta de alta ingesta carnes rojas y/o procesadas diabetes mellitus, tamoxifeno uso de 5 años y en terapia extendida a 10 años. Los genes asociados a este incremento se verán en el capítulo “Estudio genético y síndromes hereditarios”.		
Los factores protectores son: ingesta de cafeína, lactancia materna y dieta mediterránea.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Segundo nivel

¿Cuál es el papel del tamizaje en esta patología?

Evidencia:

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) no recomienda pruebas de tamizaje para el cáncer de endometrio, ya que no se cuenta con evidencia suficiente que respalde esta práctica.²⁷ Así mismo, los resultados de la revisión sistemática de Breijer et al.²⁷, mostraron que la medición del espesor endometrial, en pacientes asintomáticas sin terapia de reemplazo hormonal, mediante ultrasonido transvaginal puede tener limitaciones en la detección, especialmente al considerar diferentes puntos de corte, con predicción del carcinoma de endometrio en tumores menores de 5mm se ha calculado un OR:0,83 (IC 95 %, 0,19–1,00) y 0,72 (IC 95 %, 0,23–0,95), y para tumores de 6mm OR: 0,33 (IC del 95 %, 0,04–0,85) y 0,94 (IC del 95 %, 0,92–0,96), lo que sugiere que, en mujeres postmenopáusicas la medición del endometrio con ultrasonido transvaginal como prueba de tamizaje es de poca utilidad debido a la variabilidad en la sensibilidad y especificidad de la prueba.²⁷

Pese a que algunos estudios reportan un aumento en la incidencia de cáncer de endometrio por el uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama, no se ha demostrado ningún beneficio de tamizaje con el ultrasonido transvaginal en estas pacientes.²⁸⁻³¹

Tabla II. Tamizaje de cáncer de endometrio

Recomendaciones		Consenso: 93%
El tamizaje del cáncer de endometrio no se recomienda para la población general o riesgo promedio; ni el ultrasonido endovaginal, ni la citología cervicovaginal han demostrado reducir la mortalidad.		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte en contra	Segundo nivel

Imagenología en cáncer de endometrio

Imaging in endometrial cancer

Introducción

Dentro de los diferentes métodos de imagen que se utilizan en la valoración ante la sospecha de cáncer endometrial, el ultrasonido es la primera modalidad que se indica en el abordaje de pacientes con historia de sangrado transvaginal. En pacientes en postmenopausia el endometrio debe observarse como una delgada capa hiperecogénica, homogénea, con un grosor no mayor a 5 mm, este punto de corte tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 61% para el diagnóstico de cáncer de endometrio. Aunque existen ciertas limitaciones técnicas para la exploración ecográfica relacionadas directamente con los factores de riesgo para desarrollar cáncer endometrial como la obesidad y nuliparidad, así como la experiencia del operador para evaluar la apariencia del endometrio en pacientes con terapia de reemplazo hormonal y terapia con tamoxifeno, se prefiere al ultrasonido por su amplia disponibilidad y bajo costo.³²

La tomografía computarizada (TC) tiene una baja sensibilidad (83%) y especificidad (42%) para evaluar la extensión miometrial, así como la invasión del estroma cervical. Su principal utilidad es el estadiaje de la enfermedad regional y a distancia.³²

La resonancia magnética (RM) tiene una excelente resolución de contraste de los tejidos blandos, permitiendo así la delimitación de los tumores endometriales, su profundidad, invasión miometrial, afectación al estroma cervical y extensión parametrial. Lo cual lo hace un método de imagen óptimo y sensible para la estadificación preoperatoria, planeación terapéutica y respuesta al tratamiento, aunque sus limitantes son su costo y disponibilidad.³²⁻³⁵

Se puede obtener información adicional de estadificación con la tomografía por emisión de positrones (PET CT), ya que permite evaluar linfadenopatía locorregional y metástasis a distancia. El PET/MRI permite una mejor localización, caracterización de la lesión estudiada, la invasión miometrial, así como la afectación de órganos adyacentes y la detección de metástasis a distancia, aunque su indicación está reservada solo para casos específicos (pacientes con tumores de alto grado tipo I grado 3 y tipo II), debido a su alto costo y menor disponibilidad que el resto de los métodos de imagen.^{33,36}

Estudios de imagen recomendados para evaluación inicial en pacientes con sospecha de cáncer de endometrio.

Evidencia:

La ecografía transvaginal y la RM son las técnicas más utilizadas para la evaluación preoperatoria de la profundidad de la invasión miometrial y la presencia de afectación del estroma cervical. Actualmente no existe consenso sobre cuál es la técnica de imagen óptima para la estadificación preoperatoria en CE, y la elección depende en gran medida de la experiencia y la disponibilidad dentro de cada institución.³⁷

Así mismo el examen pélvico para evaluar útero y ovarios, se realiza rutinariamente usando una combinación de abordajes de imágenes transabdominales y transvaginales. (Ver tabla 1)³⁸

Tabla III. Componentes de la ecografía pélvica.

Componente	Objetivo
Transabdominal imagenología	Visión general de la pelvis; pantalla para grandes masas y fluido libre.
Transvaginal imagenología	Visualización cercana del útero, los ovarios, y anexo
Imágenes en escala de grises	Diferenciar lo normal anatomía y patología; evaluar naturaleza quística vs naturaleza sólida y complejidad
Color y espectral imagen Doppler	Detectar y diferenciar verdadera vascularidad y elementos sólidos en estructuras
Histerosonografía	Detectar y localizar lesiones endometriales

Tabla IV. Estudios de imagen recomendados para evaluación inicial de cáncer de endometrio

Recomendaciones		Consenso: 99%
- Se recomienda el uso de ultrasonido transvaginal como método de estudio inicial en pacientes con sospecha de cáncer de endometrio para evaluar el origen de la lesión (endometrial vs cervical), el grosor endometrial, la posibilidad de invasión miometrial, invasión al estroma cervical, así como para descartar patología de los anexos. - Cuando ya se cuenta con diagnóstico confirmado, está indicado el uso de resonancia magnética pélvica, siempre que esté disponible. Ver el anexo técnico para el protocolo sugerido.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Segundo nivel

¿Cuáles son los estudios idóneos para determinar el tratamiento?

Evidencia:

La resonancia magnética y la tomografía computarizada se utilizan ampliamente para el estudio del paciente. La resonancia magnética supera a la tomografía computarizada con su caracterización superior de los tejidos blandos, imágenes multiparamétricas y una mejor evaluación de los cambios posteriores al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad; la tomografía computarizada se utiliza principalmente para el estudio de metástasis.³⁸

La PET/TC con 18 F-FDG se ha utilizado con éxito durante mucho tiempo para la evaluación de varias neoplasias malignas, incluido el cáncer de endometrio. Así mismo la 18 F-FDG PET/CT a menudo precede a los cambios morfológicos detectables mediante resonancia magnética o tomografía computarizada convencional.³⁹

Tabla V. Estudios para determinar el tratamiento del cáncer de endometrio

Recomendaciones		Consenso: 100%
• Para la estadificación locorregional se sugiere realizar resonancia magnética de pelvis contrastada, siempre que esté disponible, por la superioridad a los otros métodos de imagen para evaluar la profundidad de la invasión miometrial, invasión al estroma endocervical y descartar patología de los ovarios, así como evaluación ganglionar pélvica, en caso de no estar disponible, realizar ultrasonido endovaginal y pélvico complementario. • La tomografía computarizada contrastada de tórax, abdomen y pelvis se recomienda para la evaluación ganglionar retroperitoneal y enfermedad a distancia para pacientes con carcinoma de alto grado. • Se recomienda 18F-FDG PET CT en pacientes con sospecha de metástasis a distancia cuando los otros métodos de imagen proporcionen hallazgos dudosos.		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Qué estudios de imagen se recomiendan realizar para el seguimiento de pacientes con cáncer de endometrio y con qué periodicidad hacerlo?

Evidencia:

La mayoría de las recurrencias de CE se presentan dentro de los 3 años posteriores al tratamiento inicial y están asociadas con síntomas. Considerando lo anterior, en grupos de bajo riesgo, la frecuencia de seguimiento sugerida es cada 6 meses con examen físico y ginecológico durante los primeros 2 años, seguida de visitas anuales hasta los 5 años. En grupos de alto riesgo, se recomiendan los exámenes físicos y ginecológicos cada 3 meses durante los primeros 3 años, después cada 6 meses hasta los 5 años.

Considerando que las tomografías computarizadas detectan sólo un 15% de recurrencias, su uso rutinario no es conveniente, pero podría considerarse en pacientes de alto riesgo, particularmente si hubo extensión ganglionar (por ejemplo, cada 6 meses los primeros 3 años y luego de forma individual). Finalmente, las imágenes de vigilancia postratamiento pueden incluir la evaluación de abdomen y pelvis. Las imágenes del tórax pueden estar indicadas en casos especiales de alto riesgo y en estadio avanzado para detectar metástasis pulmonares.^{34, 39,40}

Tabla VI. Estudios de imagen recomendados para realizar para el seguimiento de pacientes con cáncer de endometrio.

Recomendaciones	Consenso: 99%
• La indicación de los métodos de imagen deberá guiarse con base en la sintomatología, la evaluación de riesgo y la sospecha clínica de enfermedad recurrente o metastásica, así como de su disponibilidad.	

-
- Se sugiere la tomografía de tórax y abdomen contrastada en pacientes sintomáticas y/o de alto riesgo, en especial si se presentó extensión ganglionar, realizar cada 6 meses los primeros tres años y posterior a ello, la selección del método de imagen deberá ser individualizada.
 - El uso de PET CT se recomienda ante la sospecha clínica de recurrencia local y a distancia, cuando esté disponible.
-

Nivel de evidencia:

Fuerza y dirección:

Nivel de atención

Alto

Fuerte a favor

Tercer Nivel

Patología en cáncer de endometrio

Pathology in endometrial cancer

Introducción

El análisis histopatológico de biopsias y especímenes quirúrgicos no solamente proporciona un diagnóstico, sino que, además aporta información sobre factores predictivos y pronósticos que ayudan al oncólogo a tomar una mejor decisión en el tratamiento de su paciente.

Recientemente, se modificó de manera importante la clasificación histológica con la introducción de la clasificación molecular, así como cambios en la estadificación que influyen de manera importante en la toma de decisiones, y la mayoría de estas modificaciones, se reflejan en el informe histopatológico del espécimen de histerectomía ^{42,43}.

Otra modificación a la clasificación es la inclusión del ganglio centinela como estándar en cáncer de endometrio, esto evita los estudios transoperatorios disminuyendo la morbilidad, por lo que su adecuada protocolización es importante para la detección de metástasis, micro metástasis y células aisladas. ⁴³

La presente revisión refleja opiniones consensuadas y adecuadas a la situación nacional con la valiosa ayuda de participantes de diferentes instituciones.

¿Cuáles son los datos mínimos que se deben incluir en el informe histopatológico de una cirugía estadificadora?

Evidencia

El informe histopatológico debe de contar con elementos imprescindibles de tipo macroscópicos ¹ y microscópicos. ⁴³

Características macroscópicas

1. Tipos de espécimen (de pieza quirúrgica).
 - A. Histerectomía parcial (supra cervical).
 - B. Histerectomía simple.
 - C. Histerectomía radical.
 - D. Exenteración pélvica.
2. Tipo de Histerectomía:
 - A. Abdominal.
 - B. Vaginal.
 - C. Vaginal por laparoscopia.
 - D. Laparoscópica.
 - E. Laparoscópica, asistida por Robot.
3. Integridad del espécimen:
 - A. Íntegro.
 - B. Abierto.

- C. Morcelado.
- 4. Localización macroscópica de la lesión (fondo, pared, segmento inferior, etc.).
- 5. Forma del tumor (polipoide, endofítico, etc.).
- 6. Número de tumores.
- 7. Tamaño tumoral.
- 8. Estructuras anatómicas acompañantes.
 - A. Ovarios.
 - B. Salpinges.
 - C. Rodete vaginal.
 - D. Parametrios.
- 9. Piezas acompañantes:
 - A. Omento.
 - B. Biopsias peritoneales (especificar localización).
 - C. Lavado peritoneal.
 - D. Ganglio (s) Centinela (s) (especificar localización).
 - E. Ganglios pélvicos.
 - F. Ganglios paraaórticos.

Características microscópicas

- 1. Tipo histológico
- 2. Grado histológico FIGO (solo aplicada a subtipos endometrioides y mucinosos).
Es importante realizar la adecuada clasificación y graduación histológica, ya que los subtipos neuroendocrinos de células grandes y células pequeñas, serosos, células claras, transicionales, desdiferenciado, indiferenciado y carcinosarcoma son considerados de alto grado, al igual que los endometrioides G3 y clasifican como estadio patológico IIC, independientemente de la invasión al miometrio.
- 3. Invasión miometrial.
Especificar la profundidad de infiltración del tumor, a partir de la unión endometriometrial hasta la parte más profunda en milímetros, especificando el espesor de la pared miometrial en milímetros y porcentaje de infiltración (0%, < 50%, > 50%).
- 4. Referir si hay afección a la serosa uterina.
- 5. Invasión vascular, linfática o perineural.
(La medición vascular se debe realizar en una sola laminilla, especificando si son más o menos de 5 espacios linfovascuales, <5 espacios; la invasión linfovascular se considera focal, con 5 o más espacios se considera extensa).
- 6. Invasión del estroma cervical (especificar profundidad de infiltración, con o sin presencia de desmoplasia y el espesor total de la pared cervical).
- 7. Afectación vaginal.
- 8. Afectación parametrial.
- 9. Estado de los márgenes quirúrgicos (de acuerdo con el tipo de histerectomía, rodete vaginal, borde ectocervical y tejidos blandos para cervicales).
- 10. Afectación anexial (especificar tamaño de la neoplasia cuando afecta el ovario, uni o bilateralidad, afección capsular, tipo y grado histológico).
- 11. Afectación de epiplón.
- 12. Afectación peritoneal.

13. Metástasis ganglionares (especificar el número, tamaño y sitio de las metástasis tanto para ganglio centinela como para disección pélvica y paraaórtica según sea el caso).
14. Metástasis a distancia (especificar órganos y/o ganglios linfáticos no regionales).
15. Otros hallazgos (hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial NIE, pólipos, leiomiomas, adenomiosis, etc.) con elementos recomendables.
16. Estadío FIGO (provisional).

Tabla VII. Criterios recomendados para el informe histopatológico de una cirugía estadificadora

Recomendaciones		Consenso: 96.5%
- El informe de patología debe seguir las directrices establecidas por el Colegio Americano de Patología (CAP). Este debe realizarse después de un procedimiento quirúrgico ya sea en protocolo de etapificación o bien como parte de un hallazgo en una cirugía por otra causa. - Los datos mínimos requeridos se establecen dentro del protocolo para el examen de especímenes de pacientes con carcinoma y carcinosarcoma del endometrio del CAP.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Segundo nivel

¿Cuál es el manejo de los ganglios dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico?

Evidencia:

El ganglio centinela se secciona a intervalos de 2 mm a lo largo del eje mayor del espécimen y se incluye de manera completa en los cassettes necesarios. Se obtienen cortes para hematoxilina y eosina, si este corte es negativo, se realizan dos cortes más con diferencia de 50 µm, una laminilla se tiñe con hematoxilina y eosina y la otra se reserva para estudios de inmunohistoquímica con CKAE1/AE3 en caso de que no se identifiquen células neoplásicas en el corte de hematoxilina y eosina.

Se informa el tamaño de la metástasis (macrometástasis: mayor de 2 mm; micrometástasis: menor de 2 mm y más de 200 células aisladas; células aisladas: menos de 200 células) mencionando si fue identificada con técnica de hematoxilina-eosina y/o de inmunohistoquímica.⁴⁴

En caso de ser más de un ganglio centinela, cada uno de los ganglios centinelas deben ser procesados e informados por separado.

Linfadenectomía: Se deben disecar todos los ganglios linfáticos de las disecciones, se bisecan y se incluye una sección por ganglio, si el ganglio es menor de 5 mm se incluye sin seccionar. Se incluyen los cortes en cassettes identificados por sitio anatómico (disección pélvica derecha, izquierda, para aórtica, etc.).⁴²

Se informa el número de ganglios identificados por región anatómica, el número de ganglios con metástasis y el tamaño de la metástasis.

Tabla VIII. Recomendaciones para el manejo de los ganglios dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico.

Recomendaciones		Consenso: 98.2%
- De acuerdo con el CAP, se recomienda que para el manejo histopatológico del ganglio centinela se realicen cortes para hematoxilina y eosina, en caso de ser negativo se debe realizar la ultraestadificación. - En linfadenectomías se deben disecar todos los ganglios linfáticos de las disecciones, se bisectan, incluyendo una sección por ganglio, si el ganglio es menor de 5 mm se incluye sin seccionar. Se incluyen los cortes en casettes identificados por sitio anatómico (Disección pélvica derecha, izquierda, para aórtica, etc.).		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Moderado	Fuerte a favor	Segundo nivel

¿Cuáles son las pruebas de inmunohistoquímica y biología molecular necesarias para una adecuada clasificación molecular?

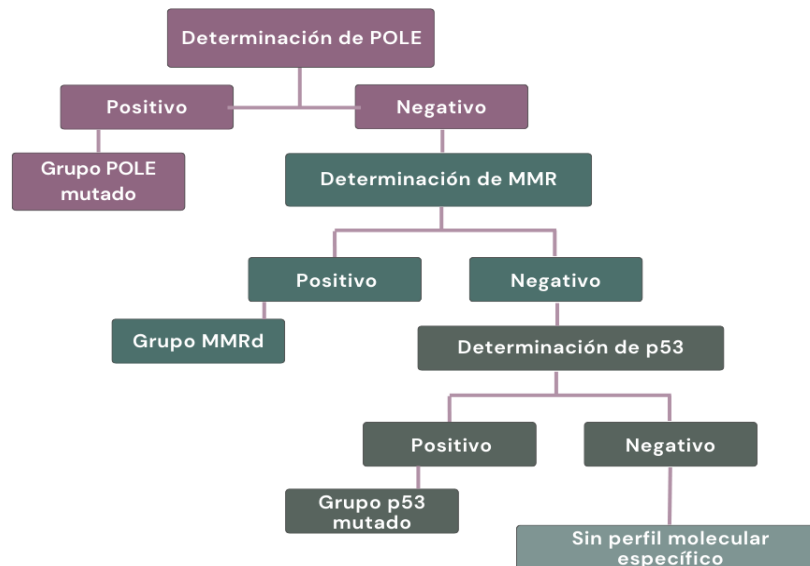
Evidencia:

La clasificación molecular en cáncer de endometrio está basada en estudios genómicos que divide a los tumores en cuatro grupos de riesgo y es posible realizarla de forma cotidiana utilizando subrogados por estudios de inmunohistoquímica y técnicas de diagnóstico molecular.^{45,46}

- **Determinación de POLE:** Realizado por medio de pruebas de diagnóstico molecular, incluyen secuenciación de próxima generación, secuenciación de Sanger, ensayo SNaPshot de un solo nucleótido de punto de acceso, para determinar la detección de mutación patógena del dominio de exonucleasa POLE. Hasta este momento, no hay subrogados por inmunohistoquímica.
- **Determinación del estado de las proteínas de reparación por mal apareamiento (mismatch repair):** se realiza por medio de estudios de inmunohistoquímica para determinar la presencia de las proteínas asociadas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) en tejido neoplásico, en caso de recursos limitados se puede iniciar con dos pruebas (MSH6 y PMS2), si éstas no se encuentran alteradas se puede omitir las otras dos pruebas. La expresión normal es nuclear, la pérdida de expresión nuclear es considerada anormal. En el informe de patología se reporta como ausencia de expresión nuclear, lo que pone en evidencia una deficiencia en la reparación por mal apareamiento. Se pueden realizar por otros métodos, pero la inmunohistoquímica es menos costosa y de mejor accesibilidad, además de tener buena correlación con los estudios moleculares.
- **Determinación del estatus de P53:** Se realiza por medio de inmunohistoquímica para determinar si la expresión es aberrante (nuclear y citoplasmática difusa o de tipo nula), asociada a mutación.

De acuerdo con el algoritmo PROMISE, el orden recomendado para realizar estas pruebas se describe en la Figura 1.

Figura I. Algoritmo PROMISE.



Modificado de Stephanie W. Vrede y colaboradores ⁴⁵

Otros marcadores predictivos que se realizan son:

- Receptores de estrógenos: Por medio de inmunohistoquímica, informar porcentaje de células positivas e intensidad de expresión. Se considera positivo cuando la expresión es $\geq 1\%$.
- Receptores de progestágenos: Por medio de inmunohistoquímica, informar porcentaje de células positivas e intensidad de expresión. Se considera positivo cuando la expresión es $\geq 1\%$.
- HER2: Se realiza por medio de inmunohistoquímica. Se considera positivo cuando más del 10% de las células neoplásicas muestran tinción intensa y completa circunferencial de membrana. Cuando la tinción es intensa y completa en menos del 10% de las células neoplásicas o muestra una tinción débil a moderada, con membrana completa se considera indeterminada y se recomienda enviar determinación del HER2 por FISH. Tinciones de membrana incompletas independientemente del porcentaje de células neoplásicas se consideran negativas.

Tabla XI. Pruebas de inmunohistoquímica y biología molecular recomendadas para una adecuada clasificación molecular

Recomendaciones	Consenso: 96.5%
Utilizar el algoritmo PROMISE para la clasificación molecular, indicada en todas las pacientes con carcinoma de endometrio y se realiza de la siguiente manera:	
• Determinación de POLE. • Determinación del estado de las proteínas de reparación por mal apareamiento (deficiency in mismatch repair). • Determinación del estatus de P53.	
Otros marcadores predictivos incluyen:	
• Receptores de estrógenos.	

- Receptores de progestágenos. HER2: Se realiza por medio de inmunohistoquímica.

Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Moderado	Condicional a favor	Tercer nivel

En caso de recursos limitados, ¿Qué escenarios o etapas clínicos se verán más beneficiadas de la clasificación molecular?

La clasificación molecular está cambiando el paradigma hacia el uso de información molecular para refinar la estratificación del riesgo en el cáncer de endometrio. La evidencia disponible actualmente se limita a estudios retrospectivos y análisis moleculares secundarios de pacientes manejadas con tratamiento estándar.⁴⁷ De acuerdo con León-Castillo y colaboradores, el análisis molecular fue exitoso en 410 casos de carcinoma endometriode de alto riesgo (97%), identificando los 4 subgrupos, por lo que la clasificación molecular tiene un fuerte valor pronóstico en el carcinoma de endometrio de alto riesgo, con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con la quimiorradioterapia adyuvante.⁴⁸

Sin embargo, la heterogeneidad en la disponibilidad de recursos es una realidad en nuestro medio. Debido a que la clasificación molecular, sobre todo para realizar técnicas de PCR, muestra problemas de factibilidad.

Tabla X. Recomendaciones para la selección de pacientes candidatos a clasificación molecular

Tabla 12. Recomendaciones para la selección de pacientes candidatos a clasificación molecular		
Recomendaciones		Consenso: 94.7%
Se recomienda individualizar cada caso clínico en una sesión multidisciplinaria por medio de unidades funcionales o evaluaciones multidisciplinarias para toma de decisiones.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Bajo	Condicional a favor	Tercer nivel

Síndromes hereditarios asociados a cáncer de endometrio: asesoramiento genético y estudios moleculares germinales

Hereditary syndromes associated with endometrial cancer: genetic assessment and molecular testing

Introducción:

En los últimos cincuenta años, se han identificado variantes patogénicas y probablemente patogénicas (VP/VPP) en diferentes genes, que han permitido descubrir y comprender mejor los síndromes hereditarios asociados con tumores malignos en el tracto genital femenino.⁴⁹

Hasta un diez por ciento de los casos de cáncer de endometrio pueden ser hereditarios. La mayoría de las formas hereditarias se atribuyen a variantes en genes de alto riesgo como los relacionados al síndrome de Lynch (VP/VPP en *MLH1*, *MSH2*, *MLH6*, *PMS2* y *EPCAM*), síndrome de Cowden (variantes patogénicas en *PTEN*) y síndrome de Peutz-Jeghers (VP/VPP en *STK11*). Además, las VP/VPP en el gen *TP53*, que causa el síndrome de Li-Fraumeni, y genes considerados como de riesgo intermedio como *MUTYH*, *POLE*, *POLD*, *NTHL1* y *BRCA1*.⁵⁰

Es de suma importancia que los médicos tratantes puedan identificarlas y canalizarlas a asesoramiento, y de ser candidatas; solicitar estudio molecular germinal. Actualmente, se ha normalizado el solicitar paneles multigenes que cubren los genes hasta hoy relacionados con este tipo de cáncer; los principales datos a tomar en cuenta son: antecedentes heredofamiliares compatibles con alguno de los síndromes de cáncer hereditario antes mencionados (tomando en cuenta ambas ramas familiares), edad temprana de presentación, paciente con más de un tumor primario, presencia de dismorfias además de cáncer (ej. macrocefalia presente en el síndrome de Cowden) entre otras. En la valoración genética se realizará un interrogatorio completo de la familia que incluya al menos 3 generaciones, revisión de antecedentes personales, exploración física completa e integración del análisis histopatológico/somático molecular. El estudio molecular germinal siempre debe de acompañarse de asesoramiento pre y post prueba, y hacerlo extensivo a familiares en caso de resultado positivo para ayudar a la toma de decisiones personales y familiares.

^{51,52}

Identificar a las mujeres con una VP/VPP germinal es esencial para estimar las estrategias de asesoramiento genético en varios aspectos: prevención o disminución de riesgo del cáncer, preservación de fertilidad deseada, planear estrategia de vigilancia y evaluar el riesgo de transmisión a su descendencia. Otro tema a discutir es el posible inicio de terapia hormonal después de una cirugía de reducción de riesgo, considerando a pacientes y familiares en riesgo.^{53,54}

Los síndromes hereditarios más frecuentemente asociados a CE son el síndrome de Lynch (SL) y de Cowden.⁵⁰

En el SL, se asocia con un riesgo 10 veces mayor a desarrollar CE. El CE asociado a SL ocurre en 3% (2-10%) de los casos. El riesgo de por vida para desarrollar CE en la población general es 1-3%, y en pacientes con SL es de 50%, con variaciones respecto al gen afectado.⁴⁹ En pacientes con prueba somática tumoral anormal, 3% se atribuye a SL. Generalmente el CE es una manifestación cardinal para sospecha de SL.⁵⁰

En pacientes con síndrome de Cowden, el CE pertenece a uno de los criterios mayores para integrar el diagnóstico y está asociado al desarrollo de otras neoplasias. El riesgo de por vida para CE es de 21-28%, y generalmente se desarrolla en mujeres más jóvenes.⁵⁰

Ante un resultado positivo, se deben considerar medidas de prevención y seguimiento, incluyendo estudios de imagen, biopsia endometrial y cirugías reductoras de riesgo, siendo la histerectomía total reductora de riesgo (HTRR) la recomendada en SL y síndrome de Cowden. El momento adecuado para la HTRR debe decidirse tomando en cuenta la edad, paridad satisfecha, comorbilidades, historia familiar y gen asociado. La HTRR no ha mostrado disminuir la sobrevivencia por CE, pero sí la incidencia. El riesgo de cáncer oculto posterior a HTRR se presenta en 17% de las mujeres con SL, por lo que se recomienda asesoramiento previo sobre la probabilidad de desarrollar CE.

En pacientes con cáncer de colon, se recomienda realizar la HTRR en el mismo tiempo quirúrgico que la cirugía de colon, previa valoración individualizada.

En pacientes con HTRR y salpingooforectomía bilateral, se debe considerar terapia de reemplazo hormonal con estrógenos sin progestágenos hasta los 51 años, para evitar sintomatología por menopausia quirúrgica, previa valoración individualizada del riesgo personal de cáncer de mama.

Cabe mencionar que, al momento del presente consenso, se encuentran en curso ensayos clínicos con agentes de quimioprevención para CE en SL, por lo que será necesario la revisión de la evidencia generada por los mismos, para su utilidad futura.

Los desafíos que enfrentan las personas con alto riesgo de padecer ciertos cánceres incluyen el desarrollo y validación de mejores métodos para la detección y prevención del cáncer. La comprensión de las causas genéticas y vías moleculares de los síndromes de cáncer hereditario, contribuyen a mejorar el manejo de los diferentes tipos de cáncer.⁵⁵

¿Qué criterios deben cumplir las pacientes con CE para ser enviadas a asesoramiento genético?

Tabla XI. Criterios para asesoramiento genético

Recomendaciones	Consenso: 86%
• Menores de 50 años al diagnóstico. • Características clínicas compatibles con Síndrome de Cowden (macrocefalia, lesiones mucocutáneas, desorden del espectro autista, etc.), Peutz Jeghers (lesiones hiperpigmentadas en labios, palmas y plantas). • Doble tumor primario sincrónico o metacrónico que incluya CE. • Antecedentes familiares sugestivos de SL, Cowden y Peutz Jeghers. • Familiar de primer o segundo grado con VP/VPP en genes de alto riesgo (<i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>, <i>EPCAM</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i>) o en aquellos de moderado riesgo (<i>MUTYH</i>, <i>POLE</i>, <i>POLD</i>, <i>NTHL1</i> y <i>BRCA1</i>). • Inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica anormal en las proteínas de la reparación por mal apareamiento en el tejido tumoral, independiente de la edad. El resultado normal no excluye un síndrome de cáncer hereditario.	

Estudio molecular somático de la neoplasia endometrial con reporte de VP/VPP en los genes mencionados de riesgo alto y moderado.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Qué síndromes de cáncer hereditario están asociados al cáncer de endometrio?

Tabla XII. Síndromes hereditarios asociados al CE

Recomendaciones		Consenso: 100%
Los síndromes con mayor incremento de riesgo para CE son el síndrome de SL, síndrome de Cowden, Síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis adenomatosa familiar de tipo 3 (PAF3) dado por <i>NTHL1</i>, existiendo otros genes asociados con riesgo moderado como <i>BRCA1</i>, <i>TP53</i>, <i>PALB2</i>, <i>POLD1</i>, <i>POLE</i> y <i>MYTH</i>.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Cuáles son las recomendaciones de seguimiento y/o tratamiento con un resultado molecular positivo?

Tabla XIII. Recomendaciones de seguimiento y/o tratamiento con un resultado molecular positivo

Recomendaciones		Consenso: 100%
- Educación a pacientes sobre sintomatología por CE (sangrado irregular, sangrado en posmenopausia). - El ultrasonido transvaginal en mujeres pre y postmenopáusicas podrá realizarse a criterio clínico, de acuerdo con la disponibilidad local y adecuada interpretación, aunque no sustituye a la biopsia endometrial. - Considerar biopsia endometrial periódica. - En SL y síndrome de Cowden se recomienda la HTRR independientemente del tipo de abordaje, individualizando el momento de la HTRR de acuerdo con la edad, paridad satisfecha, comorbilidades, historia familiar y gen asociado. - La toma de decisiones y seguimiento deberán realizarse en forma conjunta entre oncólogos y genetistas. - Una variante de significado incierto no debe considerarse como prueba positiva ni usarse para cambiar el manejo médico. Se recomienda seguimiento al menos una vez al año en búsqueda de reclasificación. - Tomar en cuenta riesgos y seguimiento para el desarrollo de otras neoplasias.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención

Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel
------	----------------	--------------

Tabla XIV. Principales síndromes, genes y recomendaciones asociados a cáncer de endometrio hereditario ⁵⁶⁻⁷³

Síndrome	Gen / genes	Sitios de predisposición a cáncer	Riesgo de cáncer de endometrio	Indicación de HTRR*	Otras recomendaciones*
Síndrome de Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>EPCAM</i> <i>PMS2</i>	Colon Endometrio Ovario Estómago Riñón Vías biliares Intestino delgado Páncreas	MLH1: 34-54% MSH2: 21-57% MSH6: 16-49% EPCAM: 21-57% PMS2: 13-26%	Si	● Considerar biopsia endometrial cada 1-2 años, a partir de los 30 años. ● US transvaginal + CA125 cada 6-12 meses, en caso de no HTRR ni SOBR y a reserva de criterio clínico individualizado. ● Colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años. ● Panendoscopia cada 3-5 años a partir de los 30 años. ● SOBR. ● Citología seriada urinaria anual. ● Implicación terapéutica de inmunoterapia (anti-PDL1). ● RMN de páncreas o US endoscópico anual según historia familiar.
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Mama Endometrio Tiroides Colon Riñón	21-28%	Si	● Considerar biopsia endometrial periódica. ● US transvaginal cada 6-12 meses, en caso de no HTRR. ● Mastografía y/o RNM a partir de los 35 años o 10 años antes del familiar con cáncer de mama. ● Colonoscopia cada 2-5 años a partir de los 35 años. ● US renal cada 1-2 años a partir de los 35 años. ● Evaluación dermatológica periódica ● US tiroides anual a partir de los 7 años.

Síndrome de Peutz-Jeghers λ	<i>STK11</i>	Mama Tubo digestivo (colon, intestino delgado, estómago) Útero Ovario Testículo	9% cáncer uterino	No	● Citología cervicovaginal. ● US transvaginal a partir de los 30 años; considerar biopsia de endometrio anual o en sangrado uterino anormal. ● Colonoscopia y panendoscopia cada 2-3 años. ● Mastografía y/o RNM a partir de los 30 años.
Poliposis adenomatosa familiar de tipo 3 (PAF3)	<i>NTHL1</i>	Colon Mama Endometrio (precursoras) Duodeno Vías urinarias Sistema nervioso central Hematológicas Piel (basocelular) Cabeza y cuello	Información no concluyente	No	● Colonoscopia a partir de los 25 años, cada 1-3 años según hallazgos. ● Panendoscopia cada 3-5 años a partir de los 30-35 años.
Otros genes asociados:	<i>BRCA1, TP53, PALB2, POLD1, POLE, MYTH</i>	Información no concluyente	Información no concluyente	No	● Para seguimiento de CE no hay recomendaciones específicas. ● Para otros órganos, ver recomendaciones acordes al gen involucrado.

HTRR= histerectomía total reductora de riesgo; RMN= Resonancia magnética nuclear; US= Ultrasonido; SOBR= Salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo.

*Se debe realizar una evaluación genética de riesgo, incluyendo el análisis de factores personales y familiares, para individualizar las decisiones terapéuticas y de prevención.

Otras manifestaciones: macrocefalia, gangliocitoma displásico cerebeloso, lesiones mucocutáneas y desorden del espectro autista.

λOtras manifestaciones: pólipos hamartomatosos, hiperpigmentación de mucosa oral, palmas y plantas.

Manejo quirúrgico del carcinoma de endometrio

Surgical management of endometrial cancer

Introducción

La piedra angular en el tratamiento del carcinoma de endometrio aparentemente temprano continúa siendo el manejo quirúrgico con histerectomía simple o total.^{75,76} Sin embargo, la cirugía tiene como objetivo adicional, el obtener un espécimen para establecer la etapa quirúrgica, identificar factores pronósticos y valorar la necesidad de manejo adyuvante.⁷⁵⁻⁷⁹

En pacientes con sospecha de etapa temprana el manejo quirúrgico debe incluir la histerectomía, la salpingo-ooforectomía bilateral con evaluación ganglionar pélvica y/o para-aórtica.⁷⁶ Para ésta última, la linfadenectomía es el procedimiento de elección, tomando en cuenta que existen riesgos quirúrgicos de sangrado, lesión vascular o nerviosa o alguna otra estructura vecina; aunque se debe mencionar que, el papel del ganglio centinela cada vez cobra mayor fuerza, disminuyendo los riesgos quirúrgicos, con adecuada precisión diagnóstica patológica siguiendo los estándares establecidos en cada centro de atención.⁷⁷ La técnica en extenso se describe en el capítulo sobre patología del presente consenso.

El procedimiento de ganglio centinela debe realizarse de forma ideal con verde de indocianina, en caso de no contar con este colorante, el uso de azul patente con radiotrazador es una alternativa. Se puede considerar el uso de sólo azul patente de no contar con otras opciones, siempre y cuando exista una validación interna de acuerdo con cada institución.¹⁰

Es importante destacar que los abordajes de mínima invasión por laparoscopia o cirugía robótica empiezan a ser propuestos como parte del tratamiento quirúrgico ideal por su bajo riesgo quirúrgico, menor sangrado y rápida recuperación posoperatoria, sin modificar el periodo libre de enfermedad ni la supervivencia global.⁷⁸

Para el caso de etapas avanzadas, la citorreducción primaria o posterior a quimioterapia de inducción es el manejo quirúrgico recomendado.⁷⁹⁻⁸² Aunque no existe suficiente evidencia científica para esta propuesta quirúrgica, el objetivo recomendado por las distintas organizaciones oncológicas es realizar resección de la totalidad del tumor macroscópicamente visible para lograr un impacto en el pronóstico con morbilidad aceptable.^{41,79}

En algunos pacientes, la resección quirúrgica inicial no puede ser considerada, debido a comorbilidades y/o extensión de la enfermedad a vagina, vejiga, intestino, recto y/o parametrios. Dependiendo de los factores de riesgo clínicos y patológicos, pueden considerarse la indicación de tratamientos adyuvantes.⁸³

Diversos autores definen un hallazgo incidental (HI) como una lesión o condición inesperada encontrada en una operación que no guarda relación con la condición original para la cual el paciente otorgó su consentimiento.⁸⁴

El objetivo del presente capítulo es evaluar y describir las recomendaciones basadas en evidencia para el manejo quirúrgico en sus distintas etapas.

¿Cuál debe ser la evaluación mínima para decidir el manejo quirúrgico en Cáncer de Endometrio?

Tabla XV. Recomendaciones sobre la evaluación mínima para decidir el manejo quirúrgico en Cáncer de Endometrio

Recomendaciones		Consenso: 86%
- Se requiere el tipo histológico del tumor y el grado en la biopsia endometrial. - Antecedentes familiares (síndromes genéticos, ej. Síndrome de Lynch), examen físico y ginecológico y estudio(s) de imagen donde se identifique la afección miometrial, cervical, ganglionar y a distancia. - El ultrasonido transvaginal y resonancia magnética de pelvis son los estudios ideales para evaluar afección miometrial, cervical y parametrial. Sin embargo, se debe tomar en consideración su disponibilidad. Ante histologías desfavorables o sospecha de enfermedad extra pélvica, la tomografía axial computarizada con contraste intravenoso o un PET-CT son los estudios de elección.⁸⁰⁻⁸⁶ - El marcador tumoral CA125 se recomienda en histologías desfavorables o ante sospecha de enfermedad extrauterina.⁸⁷		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Cómo debe ser la evaluación ganglionar quirúrgica en cáncer de endometrio?

Tabla XVI. Recomendaciones para la evaluación ganglionar quirúrgica en cáncer de endometrio

Recomendaciones		Consenso: 83%
- La evaluación ganglionar es parte de la estadificación quirúrgica de esta neoplasia y no debe omitirse. - El ganglio centinela es un procedimiento factible, confiable y con menor morbilidad, que puede realizarse para la estadificación ganglionar en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, incluyendo histologías desfavorables. - En caso de no contar con los medios para la identificación o los medios para la ultra estadificación ganglionar, se sugiere la disección ganglionar pélvica y para-aórtica al menos hasta la arteria mesentérica inferior; basado en el estudio transoperatorio del útero validado por la institución.^{84, 87-95}		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico en pacientes con hallazgo incidental de carcinoma de endometrio?

Tabla XVII. Manejo quirúrgico en pacientes con hallazgo incidental de carcinoma de endometrio

Recomendaciones			Consenso: 83%
- Se puede considerar la estadificación complementaria quirúrgica en pacientes previamente operadas de manera incompleta y/o con factores que puedan modificar la elección del tratamiento adyuvante. - En caso de enfermedad residual o afección ganglionar macroscópica por imagen, se debe realizar una cirugía estadificadora complementaria. - No se recomienda realizar cirugía estadificadora complementaria en mujeres con comorbilidades descompensadas u obesidad mórbida que dificulte una adecuada linfadenectomía.^{84,96}			
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención	
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel	

¿Cuál es el papel de la cirugía en la enfermedad localmente avanzada irresecable?

Tabla XVIII. Papel de la cirugía en la enfermedad localmente avanzada irresecable

Recomendaciones			Consenso: 94%
No se recomienda la cirugía como manejo inicial en la enfermedad localmente avanzada irresecable.			
Se recomienda quimioterapia de inducción, y dependiendo de la respuesta, se debe valorar la cirugía citorreductora de la lesión uterina y de la enfermedad peritoneal y ganglionar. ^{97,98}			
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención	
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel	

¿Cuál es el papel de la cirugía en pacientes con cáncer de endometrio recurrente?

Tabla XIX. Papel de la cirugía en pacientes con enfermedad recurrente

Recomendaciones			Consenso: 89%
------------------------	--	--	----------------------

En pacientes con enfermedad recurrente (local o a distancia) se debe considerar una evaluación quirúrgica para valorar la posibilidad de citorreducción completa con una morbilidad aceptable.

En casos de recurrencias irresecables con estado funcional adecuado, se debe considerar la cirugía paliativa para el alivio de síntomas.^{84,99,100}

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Moderado	Condicional a favor	Tercer Nivel

Riesgo bajo e intermedio en cáncer de endometrio

Low and medium risk in endometrial cancer

Introducción:

La prevalencia de cáncer de endometrio ha incrementado en los últimos años. La enfermedad temprana con bajo riesgo puede recurrir en 10 a 15% de los casos, por lo que es imprescindible que desde el diagnóstico se estime el riesgo de recurrencia para ofrecer el mejor abordaje terapéutico, evitar terapias adyuvantes innecesarias y mejorar la supervivencia global.¹⁰¹

Para poder asignar a cada paciente a un grupo de riesgo pronóstico, se debe contar con diferentes datos sobre la enfermedad, incluyendo la etapa, tipo histológico, grado, invasión miometrial y la ausencia o presencia de invasión linfovascular focal o sustancial. Cuando sea posible, se deben incluir marcadores moleculares como MMR/d, POLEmut y p53abn.¹⁰²

Definiciones operacionales

Cáncer endometrial de bajo riesgo: adenocarcinoma subtipo endometriode, grado histológico 1 o 2, que invade <50% del miometrio, confinado al cuerpo uterino.¹⁰³ En caso de contar con clasificación molecular, corresponde a cáncer endometrial estadio I-II POLEmut sin residual o estadio IA MMRd/NSMP bajo grado e invasión linfovascular ausente o focal.¹⁰²

Cáncer endometrial de riesgo intermedio-bajo corresponde al adenocarcinoma endometriode con alguna de las siguientes características:¹⁰³

- a) Grado histológico 1 o 2, con invasión <50% del miometrio e invasión linfovascular.
- b) Grado histológico 1 o 2 con invasión >50% del miometrio (IB) o que tiene invasión del estroma cervical oculta (II).
- c) Grado histológico 3 con invasión <50% del miometrio.

Según la clasificación molecular, el riesgo intermedio comprende aquellas pacientes en etapa IA G3 endometriode (MMRd y NSMP) e ILV negativa o focal; etapa IA no endometriode y/o p53-abn sin invasión miometrial e ILV negativa o focal; etapa IB (G1-G2) endometriode (MMRd / NSMP) e ILV negativa o focal; EC II G1 endometriode (MMRd / NSMP) e ILV negativa o focal.¹⁰²

Cáncer Endometrial de Riesgo Intermedio-Alto. Con base en el estudio GOG-99, este grupo se define por la edad y presencia de factores histopatológicos de riesgo (invasión miometrial profunda, histología grado 2 o 3, invasión linfovascular):¹⁰²

- a) Edad >70 años con un factor de riesgo.
- b) Edad 50-69 años con dos factores de riesgo.
- c) Edad >18 años con tres factores de riesgo.

Otra definición propuesta por el PORTEC incluye a pacientes >60 años, con invasión a mitad externa del miometrio e histología grado 3.¹⁰⁴

Manejo en riesgo bajo.

En pacientes con carcinoma endometrial de riesgo bajo, no se recomienda el tratamiento con radioterapia ni terapia sistémica en ausencia de clasificación molecular, ni en pacientes con estadio I-II y bajo riesgo con mutación POLE (POLEmut). En pacientes con estadio III-IVA POLEmut no hay evidencia suficiente para omisión de manejo adyuvante.¹⁰²

Manejo en riesgo intermedio

El tratamiento indicado en riesgo intermedio es la braquiterapia intracavitaria como terapia adyuvante exclusiva. En pacientes < 60 años la vigilancia puede ser una opción. La RTE en este grupo de pacientes, no tiene impacto en la supervivencia, aunque aumenta el período libre de enfermedad.¹⁰² Respecto a terapia sistémica la decisión clínica se debe individualizar valorando riesgo-beneficio, considerando factores clínico-patológicos, así como la clasificación molecular, cuando se encuentre disponible.¹⁰⁵

¿Se recomienda ofrecer adyuvancia para el cáncer de endometrio de bajo riesgo?

Evidencia:

Cizec y colaboradores reportaron que el empleo de braquiterapia en el grupo de bajo riesgo puede reducir la incidencia de recurrencias localizadas en la vagina, sin embargo, estas diferencias no traducen beneficio en supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de recurrencia local (SLRL).^{106,107}

Tabla XX. Recomendaciones para terapia adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio

Recomendaciones		Consenso: 100%
En pacientes con carcinoma endometrial de riesgo bajo no se recomienda el tratamiento con radioterapia ni con terapia sistémica en ausencia de clasificación molecular ni en pacientes con estadio I-II y bajo riesgo con mutación POLE (POLEmut). En pacientes con estadio III-IVA POLEmut no hay evidencia suficiente para omitir el manejo adyuvante.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿Cuál es el tratamiento adyuvante de elección para las pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio?

Evidencia:

La radioterapia pélvica se asocia con una disminución en recaídas locorregionales en pacientes con riesgo intermedio. En el estudio PORTEC-1, la recurrencia locorregional fue de 15.5% sin RTE vs 6% con RTE en el seguimiento a 15 años.¹⁰⁸ En el estudio GOG-99, la recurrencia fue de 12% vs 3% en el seguimiento a 5 años.¹⁰⁹

Con base en el estudio PORTEC-2 que compara RTE vs braquiterapia (BQT) adyuvante, se reportó una alta tasa de control vaginal sin diferencia a 5 años en recurrencias pélvicas aisladas, metástasis a

distancia ni supervivencia global, con menor toxicidad en el brazo de BQT (12.6% vs 53.8% con RTE).¹¹⁰⁻¹¹²

El manejo recomendado es similar al descrito en diferentes guías internacionales (ver Figura 2).¹⁰² Respecto a terapia sistémica, la decisión clínica se debe individualizar valorando riesgo-beneficio, considerando factores clínico-patológicos, así como la clasificación molecular, cuando se encuentre disponible.^{102,105}

Figura II. Grupos de riesgo pronósticos y tratamiento

Estadio	POLE	MMRd endometrioides	NSMP endometrioides	MMRd / NSMP* seroso, carcinosarcoma indiferenciado	P53abn
IA bajo grado, ILV negativo / focal	Bajo No adyuvancia	Bajo No adyuvancia		Alto RTE + QT (PORTEC-3) ó QT+ RT	
IA alto grado, ILV negativo / focal		Intermedio** Braquiterapia			
IB bajo grado, ILV negativo / focal		Intermedio-alto pN0: Braquiterapia + RTE (estadio II o ILV) QT (alto grado o ILV) pNx: RTE + QT (alto grado o ILV)			
IB alto grado, cualquier ILV					
Cualquier estadio I con ILV					
II					
III***					
IVA**					

* Con invasión miometrial.
** Estadio IA p53abn y/o no endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial.
*** Sin enfermedad residual.

Siglas:
RTE: Radioterapia externa.
QT: Quimioterapia.
RT: Radioterapia.

POLE: Gen de la subunidad catalítica épsilon de la ADN polimerasa.
MMRd: Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento.
NSMP: Perfil molecular no específico.
P53 abn: Anormalidad en el gen P53

Tabla XXI. Tratamiento neoadyuvante de elección en cáncer de endometrio de riesgo intermedio

Recomendaciones	Consenso: 98.3%
En riesgo intermedio, se recomienda la braquiterapia intracavitaria como terapia adyuvante exclusiva. La RTE se reserva para sitios sin disponibilidad de BQT. ² Se recomienda fuertemente la individualización del manejo sistémico para cada paciente, tomando en cuenta factores histopatológicos (invasión miometrial profunda, histología serosa o células claras, grado de diferenciación 2 o 3, invasión linfovascular), clasificación molecular y edad. Actualmente se recomienda el uso de radioterapia de intensidad modulada.	

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel

¿En qué situaciones específicas se considera apropiado omitir el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio?

Evidencia:

El riesgo de recurrencia local en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio, tratados con radioterapia adyuvante, es significativamente mayor en aquellos mayores de 60 años, con un HR de 3.9.¹⁰⁸

Tabla XXII. Recomendaciones para omitir el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio.

Recomendaciones			Consenso: 84.2%
En pacientes < 60 años, la vigilancia puede ser una opción.			
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención	
Alto	Fuerte a favor	Tercer Nivel	

Riesgo intermedio-alto y riesgo alto en cáncer de endometrio

Medium-high and high risk in endometrial cancer

Introducción

La evidencia disponible actualmente sobre el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio resecado proviene de ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron un enfoque de riesgo basado en criterios clínicos y patológicos. Sin embargo, recientemente se ha asociado el riesgo de recurrencia del cáncer de endometrio a las características moleculares del tumor. Por lo tanto, se ha propuesto una clasificación molecular para mejorar la evaluación del riesgo de recurrencia de pacientes con cáncer de endometrio que permita informar la toma de decisiones en la selección del tratamiento adyuvante.

En ausencia de información molecular, se considera que las pacientes con cáncer de endometrio tienen un riesgo intermedio-alto basado en edad y tres factores patológicos propuestos por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG): invasión miometrial profunda (>50%), grado histológico 2 o 3 y presencia de invasión linfovascular (ILV). Se clasifica como cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto: en pacientes de 70 años o más con un factor de riesgo, entre 50 y 69 años con dos factores de riesgo, o 18 años o más con los tres factores de riesgo.¹¹³ Por último, se considera al cáncer de endometrio como de riesgo alto de recurrencia en pacientes que presentan enfermedad estadio FIGO IA grado 3 con ILV I documentada, estadio FIGO IB grado 3, en enfermedad en estadio II a IV o histología serosa, de células claras o carcinosarcoma.¹¹⁴

Recientemente, se ha incorporado la clasificación molecular del cáncer de endometrio a la estratificación de riesgo. El Atlas del Genoma del Cáncer identificó cuatro subgrupos de cáncer de endometrio con perfiles genéticos distintos: polimerasa de ADN ε (POLE, ultramutado), inestabilidad de microsatélites (MSI, hipermutado), bajo número de copias (NSMP, sin perfil molecular específico) y alto número de copias (p53abn, p53 mutado).¹¹⁵ Las guías de manejo de cáncer de endometrio propuestas por ESGO/ESTRO/ESP clasifican a las pacientes en dos grupos de riesgo:¹⁰²

Riesgo intermedio-alto: carcinoma endometrioide MSI/NSMP FIGO I con invasión al espacio linfovascular sustancial independientemente del grado y la profundidad de invasión, carcinoma endometrioide MSI/NSMP FIGO IB de alto grado, independientemente del estado de ILV y carcinoma endometrioide MSI/NSMP FIGO II.

Riesgo alto: cáncer de endometrio con carcinoma endometrioide MSI/NSMP FIGO III–IVA sin enfermedad residual, carcinoma endometrial p53abn FIGO I–IVA con invasión miometrial, sin enfermedad residual y carcinoma seroso MSI/NSMP, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma FIGO I–IVA con invasión miometrial, sin enfermedad residual.

De forma general, el tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto y riesgo alto consiste en RTE y quimiorradioterapia concomitante, respectivamente.^{113,105}

En algunos casos específicos, se puede considerar la braquiterapia vaginal quimiorradioterapia secuencial o quimioterapia únicamente.^{104,116,117} A continuación, se resume la evidencia disponible y las recomendaciones específicas para guiar la toma de decisiones en el manejo adyuvante de pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto y riesgo alto.

¿Cuál es el tratamiento de elección para pacientes con riesgo intermedio-alto con estadificación ganglionar adecuada?

Evidencia:

Los estudios PORTEC-1 y GOG 99 realizaron análisis post hoc en los subgrupos de riesgo intermedio-alto y encontraron que la reducción en el riesgo de recurrencia fue mayor en estos grupos. Las pacientes con características de riesgo intermedio-alto tienen un 13 a 20% de riesgo de recurrencia locorregional después de no recibir tratamiento adyuvante, el cual se reduce a 5% con RTE.^{113, 118}

En el estudio GOG 249 se incluyeron pacientes con FIGO etapa I con factores de riesgo intermedio-altos y FIGO etapa II. Las recurrencias vaginales y a distancia fueron similares entre braquiterapia vaginal y QT vs RTE, así como la SG, aunque las recurrencias ganglionares pélvicas y para aórticas fueron más comunes con braquiterapia vaginal y quimioterapia.¹¹⁶

El subgrupo de pacientes con cáncer de endometrio grado 3 con invasión miometrial >50% tuvieron mayor riesgo de recurrencia locorregional (14% vs 5%) y a distancia (20% vs 3%) después de recibir RTE adyuvante en comparación con pacientes en etapa I, lo que sugiere que se trata de una entidad separada que pudiera beneficiarse de la adición de tratamiento sistémico.^{69, 119}

En los estudios GOG 99 y PORTEC-1, el 75% de las recurrencias locorregionales en pacientes no tratadas, se localizaron en la cúpula vaginal.¹¹⁸ El estudio PORTEC-2 comparó tratamiento con RTE contra braquiterapia vaginal en pacientes con cáncer de endometrio EC I y II con características de riesgo intermedio-alto. A 6 a 10 años, las recurrencias vaginales fueron del 3.4% con braquiterapia vaginal vs 2.4% con RTE, sin diferencias en las recurrencias pélvicas aisladas, metástasis a distancia y supervivencia global.¹²⁰ La braquiterapia vaginal se prefiere en este subgrupo de pacientes debido a su capacidad de lograr control vaginal con toxicidad mínima y mínimo impacto negativo en la calidad de vida,

En un análisis conjunto de pacientes aleatorizadas en los ensayos PORTEC 1 y 2, la ILV extensa en comparación con ILV focal o no ILV, fue el factor pronóstico independiente más fuerte para recurrencia regional, metástasis a distancia y supervivencia global. Se demostró una importante reducción del riesgo de recurrencia vaginal con RTE o braquiterapia vaginal, sin embargo, sólo RTE se asoció con una reducción del riesgo de recurrencias regionales pélvicas (30% sin EBRT, 27% con braquiterapia vaginal y 4% con RTE). Ni la RTE ni la braquiterapia vaginal impactaron en el riesgo de metástasis a distancia o supervivencia global.¹¹⁰

Si bien no existen estudios prospectivos aleatorizados comparando la RTE vs RTE + braquiterapia vaginal en pacientes con cáncer de endometrio etapa I y II, se reconoce que las pacientes con invasión al estroma cervical tienen mayor riesgo de recurrencia vaginal, por lo que se podrían beneficiar de control local con un boost con braquiterapia vaginal, la cual es generalmente bien tolerada.

En un estudio prospectivo con pacientes con células tumorales aisladas, la SLP fue mayor al 95%, similar a los pacientes con ganglios negativos y significativamente superior a los pacientes con ganglios positivos.¹²¹ Otro estudio multicéntrico retrospectivo con pacientes con células tumorales aisladas, reportó peor supervivencia libre de enfermedad comparado con pacientes con ganglios negativos y los desenlaces mejoraron con tratamiento adyuvante.¹²² dado que la información publicada para pacientes con células tumorales aisladas es de naturaleza retrospectiva y resulta contradictoria, es difícil emitir una recomendación en este grupo de pacientes.

Tabla XXIII. Tratamiento de elección para pacientes con riesgo intermedio-alto

Recomendaciones	Consenso: 83%
• En pacientes con carcinoma de endometrio FIGO IA endometriode grado 3 con invasión miometrial se recomienda la braquiterapia vaginal. En presencia de factores de riesgo como edad 60 años o más, o invasión linfovascular sustancial/extensa, se sugiere la RTE como	

opción de tratamiento adyuvante. Para histologías de alto riesgo, se puede considerar agregar quimioterapia sistémica. • En pacientes con carcinoma de endometrio FIGO IB endometriode grado 1 o 2, se recomienda la braquiterapia vaginal. En presencia de factores de riesgo como edad mayor o igual a 60 años y/o invasión linfovascular extensa se sugiere la RTE como opción de tratamiento. • En pacientes con carcinoma de endometrio FIGO IB endometriode grado 3, se recomienda la EBRT. En presencia de ILV extensa, se puede considerar agregar quimioterapia sistémica. • En pacientes con carcinoma de endometrio FIGO II endometriode, se recomienda la RTE + braquiterapia. En presencia de factores de riesgo como endometriode grado 3, con histologías de alto riesgo o con ILV extensa, se puede considerar agregar quimioterapia sistémica.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Condicional a favor	Tercer Nivel

¿Cuál es el tratamiento de elección para pacientes con riesgo intermedio-alto sin estadificación ganglionar adecuada?

Evidencia:

La ILV es un fuerte predictor de metástasis ganglionares en todos los subtipos histológicos. La presencia de ILV aumenta el riesgo de enfermedad ganglionar de 3 a 10 veces dependiendo de la combinación de grado y estadio para mujeres con tumores endometrioides.¹²³

En un estudio de cohorte en pacientes con histerectomía y disección ganglionar estudiando el riesgo de presentar metástasis dependiendo del grado y la ILV, se encontró que, en todas las etapas y grados, la ILV aumenta el riesgo de presentar ganglios metastásicos. En tumores IA sin ILV el porcentaje de presentar ganglios metastásicos fue de 0.6% y aumentó a 3% en grado 3. Con ILV, el riesgo aumenta de 11.8% a 13.9%. En tumores IB sin ILV el riesgo de metástasis ganglionar fue de 4.3% a 8.8%, aumentando hasta 25.1% con ILV.¹²³

Tabla XXIV. Tratamiento de elección para pacientes con riesgo intermedio-alto sin estadificación ganglionar adecuada.

Recomendaciones		Consenso: 80%
● En pacientes sin estadificación ganglionar con factores de riesgo como histologías de alto riesgo, >50% invasión al miometrio, involucramiento del estroma cervical, tumores >2 cm o con ILV; se recomienda realizar TC de tórax/abdomen/pelvis para descartar metástasis regionales y a distancia, si no se había realizado previamente. ● En pacientes sin estadificación ganglionar adecuada, se puede considerar una re-estadificación quirúrgica. De no ser posible, se recomienda guiar el tratamiento adyuvante con base en los factores de riesgo uterinos. ● Se recomienda RTE a pelvis, especialmente en pacientes con factores de riesgo como >50% de invasión al miometrio y/o ILV extensa. Se puede considerar agregar braquiterapia vaginal en pacientes con tumores grado 3 y QT en aquellas con ILV extensa y grado.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel

¿Cuál es el esquema ideal de tratamiento adyuvante para pacientes con riesgo alto? Secuencia ideal

Evidencia:

En el análisis actualizado del estudio PORTEC-3, la combinación de EBRT más QT concomitante (cisplatino) y adyuvante (carboplatino + paclitaxel) demostró un beneficio absoluto estadísticamente significativo del 5% en SG y del 7% en supervivencia libre de falla (SLF) comparado con sólo RTE.¹¹³ El mayor beneficio en SG se observó en pacientes con etapa clínica III y en carcinomas serosos, independientemente de la etapa.

El análisis combinado de los estudios ManGO, ILIAD-III y EORTC-55991 reportó una disminución del riesgo relativo de recurrencia (SLR) del 36% de la QT más RTE secuencial comparado con RTE sola, sin diferencia en SG.¹¹⁴

En el estudio GOG-258 no se demostró una diferencia significativa en SLR a 5 años (58% vs 59%) con 6 ciclos de QT con carboplatino y paclitaxel vs QTRT esquema PORTEC-3; sin embargo, se reportó una mayor tasa de recurrencia vaginal (2% vs 7%) y ganglionar pélvica/paraaórtica (11% vs 20%) en el grupo de sólo QT.¹¹⁵

En pacientes con involucramiento del estroma cervical, se ha demostrado que RTE + braquiterapia vaginal tienen un aumento significativo en SG a 5 años vs RTE sola del 69% vs 66% ($p < 0.01$). La SG no fue diferente en pacientes sin involucro cervical. Las pacientes etapa IIIC con “extensión directa” del tumor primario tuvieron una mejoría en la SG a 5 años agregando braquiterapia vaginal a la RTE (63% tratamiento combinado vs 47% RTE sola, $p = 0.02$).^{115,105}

El análisis molecular del PORTEC-3 demostró que las pacientes con P53mut tienen el pronóstico más desfavorable y reciben un beneficio significativo de la quimio-radioterapia vs RTE, independientemente del subtipo histológico y etapa clínica. Las pacientes con mutación en POLE tienen el pronóstico más favorable y buenos resultados en ambos grupos de tratamiento. En el caso de pacientes con deficiencia en las proteínas reparadoras del ADN (dMMR) y quienes no cuentan con un perfil molecular específico, tienen un pronóstico intermedio; en dMMR no se observó beneficio de la QT vs RT, y en NSMP se observó una tendencia a beneficiarse del tratamiento con QT.¹⁰²

Tabla XXV. Esquema ideal de tratamiento adyuvante para pacientes con riesgo alto

Recomendaciones		Consenso: 80%
- Se recomienda la combinación de RTE más QT concomitante y adyuvante basada en platino como el tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo. El tratamiento secuencial con QT y RTE, así como la QT sola, son alternativas de tratamiento aceptables. - Se recomienda agregar braquiterapia vaginal en pacientes con infiltración al estroma cervical o la suma de los siguientes factores: invasión miometrial >50%, grado 3 e invasión al segmento uterino inferior. - Se recomienda conocer la clasificación molecular, ya que tiene un impacto pronóstico y puede ayudar a guiar el tratamiento adyuvante.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Condicional a favor	Tercer nivel

¿Qué estrategias se recomiendan para mejorar calidad de vida en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto que reciben tratamiento adyuvante?

Evidencia:

En el estudio NRG Oncology/RTOG 1203 el uso de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se asoció con menor toxicidad gastrointestinal y urinaria aguda y tardía comparada con la radioterapia conformal. En pacientes que recibirán EBRT se ha demostrado que la IMRT disminuye la toxicidad hematológica, urinaria y gastrointestinal agudas y tardías, ayudando a mantener la calidad de vida en comparación a la radioterapia 3D conformal.^{119,125} El uso de IMRT disminuye un 20% la toxicidad gastrointestinal temprana comparado con la radioterapia 3D conformada, así como el uso de medicamentos anti-diarreicos.¹²⁶

En el estudio PORTEC-1, el 26% de las pacientes que recibieron RTE tuvieron efectos adversos gastrointestinales de leves a moderados.¹¹⁸ Un análisis de calidad de vida de pacientes en el estudio PORTEC-2 durante los primeros 2 años después del tratamiento, mostró que aquellas que recibieron RTE reportaron más eventos de toxicidad y peor calidad de vida que aquellas que recibieron braquiterapia vaginal. Las pacientes tratadas con RTE reportaron diarrea aguda G2 y G3 en un 15% y 7% respectivamente, a comparación de 2.8% para ambos grados en pacientes tratadas con braquiterapia vaginal. La toxicidad tardía grado 1 a 4 para pacientes tratadas con RTE fue del 26%, de las cuales 20% correspondieron a toxicidad gastrointestinal comparado con solo 5% de toxicidad tardía en pacientes tratadas solo con braquiterapia vaginal.¹²⁷

En un estudio prospectivo no aleatorizado, el uso de dilatadores vaginales, al menos una vez por semana, después del tratamiento con RTE o braquiterapia, se asoció con el mantenimiento de la longitud vaginal y una mejoría significativa en la función sexual.¹²⁸

En dos estudios fase 3 aleatorizados (GAIN, GAP70), el manejo guiado por los resultados de la valoración geriátrica integral realizada antes del inicio de tratamiento sistémico se asoció con una disminución en el riesgo de toxicidad grado 3-5 y mejoría en la calidad de vida.^{129,130}

La calidad de vida en pacientes que reciben tratamiento adyuvante para cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto y alto puede verse afectada tanto por factores basales (por ejemplo, edad, índice de masa corporal, comorbilidades y determinantes sociales), como por la carga del tratamiento quirúrgico y adyuvante recibido. La herramienta QLQ-EN24 está validada en pacientes mexicanas para la evaluación objetiva de calidad de vida en pacientes con cáncer de endometrio en todas las etapas.¹³¹

Tabla XXVI. Estrategias se recomendadas para mejorar calidad de vida en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto que reciben tratamiento adyuvante.

Recomendaciones	Consenso: 86%
• En pacientes que recibirán RTE, se recomienda RTE sobre radioterapia 3D conformada como estrategia para disminuir toxicidades agudas y tardías. • Para pacientes con carcinoma endometrioide FIGO IA grado 3 y FIGO IB grado 1 o 2, la braquiterapia vaginal se recomienda sobre la RTE como estrategia para limitar la morbilidad asociada al tratamiento.	

-
- Para pacientes que reciben RTE y/o braquiterapia vaginal, se recomienda el uso de dilatadores vaginales para disminuir la incidencia de estenosis vaginal y mejorar la función sexual.
 - En pacientes adultas mayores que recibirán tratamiento adyuvante con QT, se recomienda realizar una valoración geriátrica integral antes del inicio del tratamiento sistémico, e implementar intervenciones geriátricas de acuerdo con los resultados de dicha valoración.
 - Para evaluar de manera objetiva la calidad de vida, se sugiere utilizar la herramienta QLQ-EN24.
-

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Condicional a favor	Tercer nivel

Enfermedad metastásica y recurrente en cáncer de endometrio

Metastatic and recurrent endometrial cancer

Introducción

El cáncer de endometrio metastásico o recurrente tiene mal pronóstico, con una supervivencia no mayor a 15 meses; y limitadas opciones de tratamiento. La etapa metastásica representa menos del 10 % de todos los casos; sin embargo, un porcentaje importante del resto de las etapas presentarán recurrencia de la enfermedad. El riesgo de recaída en etapa temprana es del 10 al 15 % y aumenta en etapas avanzadas a un 40 – 70 %.^{132,133} Se estima que, en promedio, el 64 % de las pacientes recurrirán durante los 2 primeros años y hasta un 87% a los 3 años.¹³⁴ Tomado esto en consideración, es importante realizar el perfil molecular ya que es una herramienta pronóstica y predictiva.

Las opciones de tratamiento en estos casos pueden estar basadas en el manejo sistémico y en casos seleccionados quirúrgico y/o radioterapia.^{134,135} El tratamiento de elección es la quimioterapia basada en platino. Los estudios clínicos en esta población reportan cierto beneficio con la incorporación de inmunoterapia y/o terapias blanco, así como el tratamiento hormonal en ciertos subgrupos de pacientes.^{136,137}

¿Cuáles son los biomarcadores que se recomienda solicitar en pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente?

Evidencia:

Un ensayo clínico estudiando el manejo con dostarlimab reportó que, de los 494 pacientes aleatorizados, 118 (23,9%) tenían tumores con reparación deficiente de desajustes (dMMR) y alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). En la población dMMR-MSI-H, la supervivencia libre de progresión estimada a los 24 meses fue del 61,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 46,3 a 73,4) en el grupo de dostarlimab y del 15,7% (IC del 95%, 7,2 a 27,0) en el grupo de placebo (índice de riesgo de progresión o muerte, 0,28; IC del 95 %, 0,16 a 0,50; P <0,001).^{138,139}

Se observó heterogeneidad de la expresión de la proteína HER2 en el 38% de los tumores HER2 positivos, y fue común un patrón de tinción membranosa lateral/basolateral. El componente del sarcoma mostró una expresión equívoca de HER2 2+ en cinco casos, uno de los cuales también demostró amplificación de HER2 mediante FISH. Todos los carcinosarcomas HER2 positivos tenían un componente de carcinoma seroso o mixto, y todos menos uno de los tumores HER2 positivos eran primarios uterinos.^{132,138}

Tabla XXVII. Biomarcadores que se recomiendan solicitar en pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente

Recomendaciones	Consenso: 95%
- Se recomienda realizar la determinación de proteínas de inestabilidad microsatelital (MSI) y/o deficiencia en los mecanismos de reparación (dMMR) en todas las pacientes con carcinoma endometrial al momento del diagnóstico en el contexto de casos metastásicos y/o recurrentes. - Evaluar la sobreexpresión de HER2 por IHQ (inmunohistoquímica) o por FISH (hibridación in situ fluorescente) en caso de expresión indeterminada por IHQ, en histologías serosas o carcinosarcomas de endometrio.	

- Determinar la expresión de receptores de estrógeno y progesterona en todas las pacientes con carcinoma endometrial en enfermedad avanzada o recurrente.

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Muy bajo	Fuerte a favor	Tercer nivel

¿Cuál es el tratamiento de primera línea en pacientes con Cáncer de Endometrio recurrente o metastásico según perfil molecular?

Evidencia:

En estadio III-IV o recurrente, la adición de trastuzumab a carboplatino/paclitaxel (C/P) resultó en una SG y SLP significativamente mejorada, con el mayor beneficio en ambas categorías de supervivencia observado en mujeres con enfermedad en estadio III/IV sometidas a terapia primaria después de la cirugía. La adición de trastuzumab a C/P aumentó la SSP y la SG en mujeres con USC HER2/Neu positivo avanzado/recurrente, observándose el mayor beneficio para el tratamiento de la enfermedad en estadio III-IV.¹³⁵

El carcinoma seroso uterino (USC) es una variante agresiva del cáncer de endometrio. De acuerdo con los resultados preliminares de un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase II, trastuzumab, un mAb humanizado dirigido a Her2/Neu, en combinación con C/P, demostró ser como una alternativa en el tratamiento de enfermedades avanzadas/ USC HER2/Neu-positivo recurrente.¹³⁴

El tratamiento con C/P aumentó significativamente la SLP entre pacientes con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente, con un beneficio sustancial en la población dMMR-MSI-H.¹³³

Tabla XXVIII. Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de endometrio recurrente o metastásico.

Recomendaciones	Consenso: 88%	
• Las pacientes con etapa clínica IV de novo a las cuales se les realizó citorreducción, deben recibir tratamiento adyuvante con carboplatino + paclitaxel. • En pacientes con MMR deficiente o MSI-H se sugiere la combinación de carboplatino/paclitaxel por 6 ciclos + pembrolizumab por 2 años (excepto carcinosarcoma), por su beneficio en SLP o carboplatino/paclitaxel por 6 ciclos + dostarlimab por 3 años en todas las histologías, por su beneficio en la SG y SLP. • En histología serosa y Her 2 positivo, el esquema de elección es la combinación de carboplatino/paclitaxel por 6 ciclos más trastuzumab, el cual se continúa hasta toxicidad inaceptable o progresión. • Por su parte, la combinación de carboplatino + paclitaxel por 6 ciclos + durvalumab +/- olaparib (hasta la toxicidad inaceptable o progresión) ha demostrado beneficio en SLP en todas las pacientes independiente del estado molecular. • En pacientes sin acceso a terapia dirigida, la combinación de carboplatino + paclitaxel, es el estándar.		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel

¿Cuál es el tratamiento de segunda línea en pacientes con Cáncer de Endometrio recurrente o metastásico según perfil molecular?

Evidencia:

Los casos de CE avanzados pueden ser manejados con pembrolizumab en segunda línea independientemente del estado de MMR, en combinación con lenvatinib. El grupo de mayor beneficio es el pro-eficiente. Aún faltan datos para la población dMMR, que en teoría puede recibir pembrolizumab solo o en asociación con lenvatinib. Dados los resultados reportados de la monoterapia con ICI para los tumores dMMR/MSI-H, la terapia combinada con lenvatinib debería seguir siendo una opción sólo para pacientes jóvenes que puedan tolerar la combinación. El manejo con lenvatinib más pembrolizumab condujo a una supervivencia libre de progresión y una supervivencia general significativamente más largas que la quimioterapia en pacientes con cáncer de endometrio avanzado. La carga mutacional tumoral (CMT) y su relación con la respuesta a pembrolizumab es otro biomarcador analizado durante el estudio KEYNOTE158.^{69,136}

Carboplatino más paclitaxel es el tratamiento de primera línea establecido para la enfermedad avanzada/recurrente; sin embargo, el tratamiento posterior con quimioterapia citotóxica tradicional supone un desafío. La caracterización molecular del cáncer de endometrio ha proporcionado información importante sobre los impulsores biológicos de la carcinogénesis, lo que ha permitido el desarrollo de inmunoterapias de precisión más nuevas y terapias dirigidas, incluidos pembrolizumab, dostarlimab y lenvatinib.^{137, 140}

Tabla XXIX. Tratamiento de segunda línea en pacientes con Cáncer de Endometrio recurrente o metastásico

Recomendaciones		Consenso: 93%
- En pacientes con tumores pMMR/MSS, se recomienda el uso de la combinación de pembrolizumab + lenvatinib por sus beneficios en SG y SLP. - En tumores con MSI-H/dMMR, con progresión a un régimen previo basado en platino, que no son candidatas a cirugía curativa o radiación, el uso de monoterapia con pembrolizumab o dostarlimab puede ser una alternativa. - En tumores TMBh, se puede considerar el uso de pembrolizumab. - Las pacientes que no sean candidatas a terapias dirigidas, la quimioterapia convencional en monoterapia o combinación sigue siendo la alternativa (Cisplatino/Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal, Topotecan, Paclitaxel, Cisplatino o Carboplatino)		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel

¿Qué grupo de pacientes con cáncer de endometrio metastásico o recurrente son candidatas a hormonoterapia?

Evidencia:

La terapia hormonal ha sido utilizada como terapia de primera línea para la CE avanzado y considerando su perfil de seguridad y modo de administración, sigue siendo una opción terapéutica atractiva para un grupo selecto de pacientes. Los factores predictores de la respuesta a la terapia endocrina incluyen a la histología endometriode de bajo grado y, en un grado menos claro, el estado del receptor de estrógeno (RE)/receptor de progesterona (PgR).¹³²

En el estudio aleatorizado de fase II GOG-86P, pacientes con CE recurrente/metastásico fueron asignados a tres grupos diferentes: carboplatino-paclitaxel-temsirolimus, paclitaxel-carboplatino-bevacizumab e ixabepilona-carboplatino-bevacizumab.¹⁴¹ El ensayo no logró mostrar una diferencia significativa en la SLP con respecto al control histórico, es decir, el brazo de carboplatino-paclitaxel del ensayo GOG209. Las alternativas incluyen tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromatasa.^{141,142}

Tabla XXX. Hormonoterapia en pacientes con CE metastásico o recurrente

Recomendaciones		Consenso: 88%
• La terapia hormonal puede ser utilizada en histología endometriode de bajo grado, en casos con receptores de estrógeno/progestágeno positivos y volumen tumoral bajo; teniendo en cuenta que su beneficio será exclusivamente sobre la calidad de vida. • Algunos de los regímenes utilizados incluyen las combinaciones de acetato de megestrol/tamoxifeno, everolimus/letrozol; o monoterapia con acetato de megestrol, inhibidores de aromatasa, tamoxifeno o fulvestrant.		
<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Condicional a favor	Tercer nivel

Cuidados paliativos

Palliative care

Introducción

El cáncer de endometrio con enfermedad recurrente o metastásica tiene un mal pronóstico en general, y requiere un abordaje multidisciplinario por un equipo especializado que considere la funcionalidad, extensión de la enfermedad, manejo antitumoral previo y perfil molecular.⁶⁹ En estos casos es de particular importancia la integración de los cuidados paliativos y la derivación de manera oportuna, según su pronóstico, carga de síntomas independiente al manejo antitumoral.^{143,144} La integración de cuidados paliativos puede facilitar la toma de decisiones y permite considerar los deseos de las pacientes evitando manejos costosos y agresivos al final de la vida.^{145,146}

¿Cuándo se recomienda el manejo por cuidados paliativos en Cáncer de endometrio?

Evidencia:

Todos los pacientes con cáncer deben ser evaluados para detectar necesidades de cuidados paliativos en su visita inicial, en intervalos apropiados y según lo indique la situación clínica. Los oncólogos deben integrar los cuidados paliativos en la atención oncológica general. Se debe considerar la consulta o colaboración temprana con un especialista en cuidados paliativos o un equipo de hospicio para mejorar la calidad de vida y la supervivencia.¹⁴⁷ En pacientes con diagnóstico reciente con cáncer avanzado, se sugiere la participación temprana en cuidados paliativos dentro de las 8 semanas posteriores al diagnóstico.¹⁴⁸

El manejo debe ser establecido por un equipo interdisciplinario que debe incluir las disciplinas especializadas necesarias, en una red intersectorial y es más sencillo de establecer en un centro certificado. En el caso del cáncer incurable, las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales, así como las cargas y necesidades de información de pacientes y sus familiares deben evaluarse repetidamente y reevaluarse ante cualquier cambio en la situación. En pacientes con cáncer incurable y una situación de alta complejidad, el manejo debe incluir cuidados paliativos especializados.^{148,149}

Los casos de cáncer avanzado deben recibir servicios de cuidados paliativos, que pueden incluir la derivación a un proveedor de cuidados paliativos. Los componentes esenciales de los cuidados paliativos pueden incluir:¹⁴⁹

- Construcción de relaciones con pacientes y cuidadores familiares.
- Manejo de síntomas, angustia y del estado funcional (ej. dolor, disnea, fatiga, alteraciones del sueño, estado de ánimo, náuseas o estreñimiento)
- Exploración de la comprensión del diagnóstico, educación sobre la enfermedad y su pronóstico.
- Aclaración de los objetivos del tratamiento.
- Evaluación y apoyo de las necesidades de afrontamiento (ej. provisión de terapia de dignidad)
- Asistencia con la toma de decisiones médicas.
- Coordinación con otros proveedores de atención.
- Provisión de derivaciones a otros proveedores de atención según lo indicado.

Tabla XXXI. Manejo por cuidados paliativos en cáncer de endometrio

Recomendaciones

Consenso: 88%

- Se recomienda brindar cuidados paliativos desde el inicio del diagnóstico por el equipo de oncología, independientemente de la etapa clínica, para así establecer una atención integral.
- Considerar la intervención de un equipo transdisciplinario de cuidados paliativos cuando se presenta abatimiento funcional, pobre pronóstico, poca tolerancia al tratamiento antitumoral, síntomas angustiantes y/o final de vida.
- Pueden ofrecerse a la par de la terapia antitumoral.
- Se convierten en el objetivo principal cuando las terapias dirigidas al cáncer ya no son efectivas, apropiadas o deseadas.

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel

¿Cuáles son las principales directrices del cuidado paliativo en este grupo de pacientes?

Evidencia:

Ante un diagnóstico de cáncer incurable, se deben ofrecer cuidados paliativos en todos los casos, independiente a la necesidad de terapia específica para el tumor. Las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales, así como las cargas y las necesidades de información de los pacientes y sus familiares deben evaluarse repetidamente y reevaluarse nuevamente si la situación clínica cambia. Además, se debe brindar asesoramiento a los pacientes sobre medicina complementaria y alternativa y documentar los casos en los que se utilizan dichos métodos.^{148,149}

Los siguientes puntos deben mencionarse en las conversaciones con el paciente durante el seguimiento:¹⁴⁸

- Efectos temporales y a largo plazo de la enfermedad y el tratamiento.
- Asistencia disponible (grupos de autoayuda, servicios de asesoramiento psicosocial sobre el cáncer).
- Opciones de tratamiento psicooncológico/psicoterapéutico.
- Sexualidad y pareja.
- Calidad de vida.

Tabla XXXII. Principales directrices del cuidado paliativo

Recomendaciones	Consenso: 92%
Se recomiendan las siguientes directrices para garantizar que cada paciente con cáncer de endometrio experimente la mejor calidad de vida posible durante la trayectoria de la enfermedad:	
• Control de síntomas, principalmente aquellos de intensidad moderada a grave (dolor, náuseas, hiporexia y fatiga). • Promover la autonomía del paciente, el acceso a la información y la elección de continuar o no con el manejo antitumoral, así como directrices anticipadas. • Individualizar el manejo evitando la obstinación terapéutica, aun cuando la terapia sea paliativa, considerando el manejo ambulatorio u hospitalario, final de vida y la atención al cuidador/familia. • El equipo de cuidados paliativos considerará la sedación paliativa en pacientes al final de la vida con síntomas refractarios. El objetivo es disminuir el estado de conciencia y evitar el estrés del paciente y la familia bajo los lineamientos de bioética.	

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel

Otras neoplasias uterinas: sarcomas uterinos

Other uterine neoplasia: uterine sarcomas

Introducción

Los sarcomas uterinos son tumores mesenquimales que pueden originarse a partir del endometrio o el miometrio. Su presentación puede incluir tumoraciones palpables de rápido crecimiento, sangrado uterino anormal o dolor pélvico. Representan del 3 al 7% de los tumores uterinos e incluyen: sarcoma del estroma endometrial (SEE) de alto y bajo grado, sarcoma uterino indiferenciado (SUI), leiomiomasarcoma uterino (LMSu) y PEComas. Dada la rareza de este grupo de neoplasias, no se cuenta con reportes claros de los factores de riesgo asociados.¹⁵⁰

El análisis patológico y molecular por un experto en neoplasias ginecológicas es de suma relevancia para la adecuada diferenciación entre adenosarcomas y sarcomas uterinos. Por otro lado, se han identificado firmas genéticas que caracterizan a los distintos subtipos de sarcomas uterinos, lo cual podría guiar el tratamiento sistémico.

En el caso de los SEE de bajo grado (SEEBG), la supervivencia cáncer específica a 5 años se ha reportado en un rango del 80 al 100%. Cerca de la mitad presentan fusiones de los genes JAZF1, PHF1 o EPC1 y suelen diagnosticarse en etapa temprana. En el caso de uno de los SEE de alto grado (SEEAG) con comportamiento agresivo, se ha identificado el reordenamiento genético característico YWHAE: NUTM2A/B. Otro subtipo de SEEAG puede presentarse en la fusión ZC3H7B: BCOR o duplicación interna en tándem de BCOR.¹⁵¹

Los SUI son un grupo heterogéneo de sarcomas agresivos y de alto grado que suelen ser diagnosticados por descarte al no cumplir con los criterios característicos del resto de las neoplasias uterinas mesenquimales, incluyendo análisis por inmunohistoquímica (IHQ) o molecular por Next Generation Sequencing. Existe un subgrupo de SUI llamado sarcomas uterinos con deficiencia de SMARCB1 los cuales se presentan en pacientes jóvenes y, generalmente, se asocian con un comportamiento clínico agresivo, una arquitectura filloide característica y pérdida de la expresión SMARCB1/BRG1.¹⁵²

El LMSu es el más frecuente de los sarcomas uterinos, con un 60 a 70% de los casos y tiene 3 variantes: convencional, mixoide o epiteloide. En general, se recomienda valorar por IHQ, la expresión de desmina, SMA y caldesmina. En el 25% de casos del subtipo mixoide, se pueden encontrar fusiones PLAG1. Por las características morfológicas y marcadores de IHQ, uno de los principales diagnósticos diferenciales del LMSu es el PEComa, por lo cual, en estos casos, deberán evaluarse HMB45 y melanA por IHQ.¹⁵²

El diagnóstico correcto por biopsia suele encontrarse sólo entre el 35 al 64% de los casos, de manera que, la mayoría de los diagnósticos histopatológicos se realizan después de la histerectomía. El primer estudio diagnóstico suele ser el ultrasonido, sin embargo, la evaluación inicial debe incluir imagen de tórax, abdomen y pelvis (TAC +/- RMN) para determinar la extensión de la enfermedad. La RMN de pelvis se emplea para valorar la extensión local o enfermedad residual en el caso de resección incompleta. El PET/CT FDG únicamente está indicado ante la duda de actividad tumoral tras los estudios previamente mencionados. En estudios retrospectivos, el CA 125 y la LDH suelen elevarse en este tipo de tumores, pero no son marcadores diagnósticos.^{41,153}

¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo quirúrgico inicial de los sarcomas uterinos?

Evidencia:

La cirugía es el estándar de manejo ante sarcomas uterinos independientemente del grado, ofreciendo una ventaja significativa en supervivencia. Para casos de enfermedad limitada al útero, se recomienda la escisión en bloque, la cual evita la fragmentación; por ende, la morcelación o resección fragmentada está contraindicada. Esta técnica, asegurando márgenes quirúrgicos negativos, constituye el estándar de oro. La histerectomía total y la salpingooforectomía bilateral son los tratamientos estándar para los sarcomas uterinos en etapas tempranas. En enfermedad avanzada, la citorreducción máxima, cuando sea factible, puede mejorar significativamente los resultados de supervivencia si la resección es R0. La enfermedad residual después de la cirugía es un indicador de mal pronóstico.^{41,150,151,153-156}

La incidencia de afectación ganglionar en pacientes con LMSu es del 3-5.8%, mientras que en los SEE de bajo grado es menor al 10 %; en pacientes con SEEAG, alcanza el 16.4%. A la fecha, no existe evidencia suficiente sobre el impacto de la linfadenectomía en la supervivencia global y el período libre de enfermedad en pacientes con sarcomas uterinos. Los datos disponibles indican que en casos de LMSu o SEEBG, no representa un beneficio significativo en la supervivencia tras linfadenectomía electiva. La linfadenectomía pélvica o paraaortica sólo se recomienda cuando las imágenes preoperatorias o los hallazgos intraoperatorios sugieren metástasis en ganglios linfáticos, como parte integral de la citorreducción, la extensión de la misma es controvertida, sin embargo, se recomienda la realización de linfadenectomía estándar y no solo la citorreducción, ya que proporciona información pronóstica.^{150,157}

En el SEEBG etapas I y II de acuerdo con la FIGO, la histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral es el estándar de tratamiento debido a que los procedimientos quirúrgicos más extensos no mejoran el pronóstico en este grupo de pacientes. La decisión de preservación ovárica sigue siendo un tema de debate. Sin embargo, evidencia reciente ha puesto de manifiesto el beneficio potencial de la ooforectomía para prolongar la supervivencia libre de progresión.^{41,151,153,155,156,158,159}

Tabla XXXIII. Manejo quirúrgico inicial de los sarcomas uterinos

Recomendaciones		Consenso: 93 %
- La resección completa de la enfermedad sin fragmentación y con márgenes negativos es el estándar de oro de tratamiento para los sarcomas uterinos sin importar el grado, incluyendo el adenosarcoma. - El abordaje estándar para las etapas FIGO I y II consiste en la histerectomía acompañada de salpingooforectomía bilateral, no se recomienda la preservación de la fertilidad en estos casos, independientemente de la histología. Sin embargo, en situaciones clínicas específicas y tras una minuciosa evaluación por equipos multidisciplinarios, se podría contemplar la preservación ovárica para pacientes premenopáusicas diagnosticadas con leiomiomas uterino (LMSu) en etapa FIGO I.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel
Recomendación		Consenso: 94.8%
En los sarcomas del estroma endometrial de cualquier grado, en leiomiomas y sarcoma indiferenciado, la linfadenectomía pélvica y paraaórtica no se recomienda de manera sistemática. Sólo se realizará resección de ganglios sospechosos por imagen o clínicamente durante la cirugía como parte de la citorreducción.		

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Condicional a favor	Tercer nivel

¿Cuáles son las estrategias de tratamiento adyuvante?

Evidencia:

Debido a la baja incidencia de los SEE, sólo se cuenta con análisis retrospectivos y reportes de casos.¹⁶⁰ En un estudio realizado en pacientes con SEEBG el uso de terapia endocrina adyuvante mostró una tendencia a mejorar la supervivencia libre de recurrencia, sin impacto en la supervivencia global en etapas clínicas I y II, cabe mencionar que sólo el 12% de pacientes en este estudio que recibieron adyuvancia.¹⁶¹ En otro estudio con 22 pacientes con SEEBG, 4 de 13 pacientes (31%) tratadas con acetato de megestrol adyuvante (160 mg diarios) presentaron recurrencia en comparación con seis de nueve (67 %) del grupo que no recibió tratamiento.¹⁵⁵ En un tercer estudio con 31 pacientes, quienes recibieron medroxiprogesterona (250 mg diarios) tuvieron una tasa de recurrencia más baja en comparación con el grupo que no la recibió (14 vs 29 %), aunque las tasas de supervivencia global a cinco años no cambiaron (86 vs 83 %).¹⁶² Tampoco se ha definido el tiempo de duración de la terapia endócrina adyuvante, sin embargo, se ha extrapolado información de otros tumores, recomendando un uso de 2 a 5 años, en su mayoría con uso de medroxiprogesterona o acetato de megestrol. A pesar de ser el tratamiento de elección de acuerdo con guías internacionales, por su mejor perfil de toxicidad, la evidencia de los inhibidores de aromataza proviene de su uso en enfermedad metastásica y en otras patologías.^{41,153, 163} El uso de tamoxifeno está contraindicado.

La adyuvancia con quimioterapia en etapas clínicas I no está recomendado, y la observación debe de ser considerada en aquellos pacientes con márgenes de resección negativos.

La adyuvancia con quimioterapia en pacientes con SEEAG, sarcomas uterinos indiferenciados, LMSu y otros sarcomas uterinos como los PEComas, se puede considerar a partir de etapas clínicas II y de acuerdo con los hallazgos patológicos como márgenes positivos o fragmentación tumoral.^{41,153,155} La elección del régimen de quimioterapia se individualiza mediante una evaluación de riesgos/beneficios y la consideración de mantener opciones para terapias posteriores, no existiendo un régimen preferido.^{164,165} Tampoco existe un estándar de tratamiento en caso de que se considere candidato a terapia combinada con radioterapia. 25 pacientes con leiomiomasarcoma uterino en etapa I a IV recibieron docetaxel/gemcitabina en un ensayo del Grupo Oncológico Ginecológico posterior a citorreducción completa, obteniendo una mediana de SLR de 13 meses.¹⁶⁶

Los datos que respaldan el uso de radioterapia adyuvante en los sarcomas uterinos consisten en pocos estudios aleatorizados y múltiples informes retrospectivos de una sola institución. Cada vez está más claro que cada subtipo histológico de sarcoma uterino es una entidad distinta para la cual se necesitan recomendaciones de tratamiento personalizadas. Estudios más amplios han informado tasas de control local a 5 años del 38 al 45%, lo que sugiere que los enfoques terapéuticos actuales pueden no ser suficientes para erradicar por completo la enfermedad pélvica.¹⁶⁷

A pesar de que el papel de la RT adyuvante no está definido, algunos estudios recientes reportan resultados positivos. El Grupo Francés de Sarcomas describió retrospectivamente el efecto de la RT y la QT adyuvantes en pacientes con SEEAG y el sarcoma uterino indiferenciado, con mejoría de SG.¹⁶⁸ Además, Malouf et al. reportaron un impacto positivo de la RT adyuvante sobre la SG y la SLP en el análisis univariado, principalmente en la enfermedad localmente avanzada. La RT abdominal no se asoció a mayor supervivencia.¹⁶⁹

La radioterapia adyuvante en pacientes con SEEAG ha demostrado incremento en supervivencia libre de recurrencia local sin beneficio en supervivencia global con esta modalidad de tratamiento por lo que solo debe valorarse en casos específicos.^{170,171}

En el caso de enfermedad residual posterior a la cirugía se puede considerar radioterapia externa a pelvis +/- braquiterapia +/- tratamiento sistémico.

Tabla XXXIV. Estrategias de tratamiento adyuvante para otras neoplasias uterinas

Recomendaciones		Consenso: 94.8%
- Se recomienda observación en SEEAG EC I. - Los inhibidores de la aromatasa o medroxiprogesterona están indicados en el tratamiento adyuvante de SEEAG a partir de etapas clínicas II. - En pacientes con sarcomas uterinos indiferenciados, LMSu y otros sarcomas uterinos como los PEComas, se recomienda el uso de tratamiento sistémico con quimioterapia a partir de etapa clínica II. - La radioterapia debe considerarse en pacientes con SEEAG y sarcoma indiferenciado con alto riesgo de recaída local (invasión miometrial, estadio avanzado, tumores voluminosos, márgenes positivos) y en pacientes con SEEAG y LMSu en aquellos con afectación cervical y parametrial o enfermedad residual posterior a cirugía.		
Nivel de evidencia:	Fuerza y dirección:	Nivel de atención
Moderado	Condicional a favor	Tercer nivel

¿Cuál es el beneficio del tratamiento en la enfermedad metastásica o recurrente?

Evidencia:

El LMSu tiene una recurrencia de 50-70%. Se recomienda individualizar el manejo de acuerdo con los sitios de recurrencia de la enfermedad (local vs enfermedad metastásica reseccable vs enfermedad irreseccable / metastásica) y de los tratamientos previamente recibidos (radioterapia o quimioterapia).

Las recurrencias locales pueden presentarse a nivel pélvico o vaginal, sin evidencia de enfermedad a distancia por imagen. En este tipo de recurrencias, la resección quirúrgica que logre una resección R0 es el tratamiento preferente, pudiendo considerar la radioterapia posoperatoria como complemento. La radioterapia con o sin tratamiento sistémico concomitante pueden otorgarse previo a un manejo quirúrgico. En el caso de enfermedad residual posterior a la cirugía y en pacientes sin exposición previa a radiación, se puede considerar radioterapia externa a pelvis +/- braquiterapia +/- tratamiento sistémico^{155,172}

En pacientes con enfermedad oligometastásica (no más de 5 lesiones), se puede considerar ablación por radiofrecuencia, Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT) o la metastasectomía, esta última siempre y cuando se puedan resear en su totalidad las lesiones. Estudios retrospectivos han evidenciado que la resección completa de metástasis en casos seleccionados de LMSu puede contribuir significativamente al aumento de la supervivencia. La eficacia de este abordaje se manifiesta en tasas de supervivencia a cinco años del 58% para metástasis pulmonares aisladas y del 30 al 50% en el contexto de metástasis hepáticas aisladas. El factor pronóstico más importante identificado fue la capacidad de lograr una resección completa, destacándose que la quimioterapia posoperatoria no aportó beneficio adicional en este contexto.¹⁷²⁻¹⁷⁵

Sin embargo, en SEEAG y otros sarcomas uterinos con comportamientos clínicos agresivos, la resección de metástasis generalmente no se considera una opción viable debido a su agresividad inherente.

En la sarcomatosis peritoneal derivada de sarcoma uterino, particularmente en casos de leiomiomasarcoma, la resección completa (R0) emerge como una estrategia potencialmente beneficiosa.¹⁷⁶ Los factores pronósticos significativos incluyen la histología, el número de metástasis, un intervalo libre de enfermedad superior a 12-18 meses, la ausencia de metástasis extrapulmonares, el grado histológico, el tamaño de las metástasis, y la realización de una resección completa.¹⁷⁴

Ante este panorama, es imperativo que una junta multidisciplinaria de tumores evalúe la viabilidad de la resección quirúrgica para enfermedades metastásicas, especialmente pulmonares, o recurrencias locales. Este enfoque colaborativo asegura una selección óptima de pacientes y estrategias terapéuticas alineadas con los últimos avances y evidencia en el tratamiento de LMSu y otros sarcomas uterinos^{150,155}

En pacientes con enfermedad metastásica irresecable o metastásica, la radioterapia paliativa puede emplearse en esquemas hipofraccionados con 1 a 10 fracciones de acuerdo con la extensión de la enfermedad, mejorando síntomas y calidad de vida.¹⁷⁵

El 80% de los pacientes con SEEBG expresan receptores estrogénicos, por lo que se recomienda el uso de inhibidores de la aromataasa como letrozol, anastrozol y exemestano en el tratamiento de primera y segunda línea, obteniendo control de la enfermedad en el 92% de los casos y una mediana de duración de 53 meses, así como un perfil de toxicidad aceptable.¹⁷⁶

El tratamiento de elección en sarcomas uterinos indiferenciados y de alto grado metastásicos es monoterapia con doxorubicina, con la cual se han reportado tasa de respuesta objetiva (TRO) de 16-19%. Se ha estudiado la combinación de este agente con otras drogas encontrando mejoría en TRO, pero sin diferencia en SLP o SG, así como, mayor porcentaje de eventos adversos. Otros agentes en monoterapia son ifosfamida 1.5g/m² d1-5 cada 3 semanas que presenta TRO del 33 al 39% y cisplatino que reporta TRO de 19%.^{177,178}

La elección del esquema de primera línea en el manejo de leiomiomasarcoma uterino se debe a los resultados de los estudios LMS-02 y 04 en los cuales se comparó doxorubicina/trabectedina vs doxorubicina, obteniendo beneficio en SLP (12.2 meses [95% CI 10.1–15.6] vs 6.2 meses [4.1–7.1]; HR 0.41 [95% CI 0.29–0.58]; p<0.0001) y TRO 36 vs 15%. Con esquemas de monoterapia en primera línea se ha intentado el empleo de paclitaxel, cisplatino, etoposido e ifosfamida, alcanzando TRO menores al 17%. Los esquemas con poliquimioterapia que incluyen doxorubicina reportan TRO entre 18 a 30%. Por otra parte, el esquema de docetaxel/gemcitabina

no ha mostrado diferencia significativa en desenlaces oncológicos al compararse con doxorubicina por lo que se incluye entre las opciones de manejo en primera línea.^{171,179}

La evidencia respecto al uso de terapias blanco en la primera línea de estos tumores es insuficiente, y las recomendaciones posteriormente mencionadas provienen de reportes de casos y estudios retrospectivos debido a la rareza de las neoplasias y, por ende, a la falta de ensayos clínicos. En el tratamiento para los pacientes con tumores de células epitelioides perivasculares con potencial maligno, puede incluir inhibidores de mTOR (sirolimus, temsirolimus y everolimus).¹⁸⁰ Por otra parte, la presencia del rearrreglo ALK se ha reportado hasta en el 95% de los tumores miofibroblásticos inflamatorios de útero por lo que los pacientes con estos re-arreglos podrían responder a inhibidores de la tirocincinasa específicos.¹⁸¹ El perfilamiento molecular ha demostrado la presencia de alteraciones susceptibles a tratamiento dirigido con respuestas clínicas sostenidas, particularmente con el empleo de inhibidores PARP en pacientes con BRCA2 mutado.

En un análisis post hoc de un estudio fase III se evaluó la eficacia de trabectedina (1.5mg/m²) vs dacarbazina (1g/m²) en pacientes con leiomioma uterino que progresaron tras el uso de antraciclinas, reportando una supervivencia libre de progresión de 4 vs 1.5 meses, respectivamente (HR, 0.57; 95% [IC: 0.41– 0.81; P = .0012]), sin diferencia significativa en supervivencia global (SG) entre los dos grupos (13.4 meses para trabectedina vs. 12.9 meses para dacarbazina; (HR, 0.89; 95% [IC, 0.65–1.24; P = .51]). Por otra parte, se documentó una duración de respuesta de 6.5 vs 4.1 meses (P=0.32) y un beneficio clínico de 31 vs 18% (P=0.05) para trabectedina y dacarbazina, respectivamente.^{165,182}

Otros esquemas de segunda línea recomendados, se extrapolan de resultados obtenidos en el manejo de sarcomas de tejidos blandos. La revisión sistemática realizada por Sharma S., et.al. en 2013, reportó beneficio en el tratamiento de segunda línea para sarcomas avanzados posterior al empleo de doxorubicina o ifosfamida. La gemcitabina en monoterapia y en combinación con otros fármacos, demostró eficacia variable en términos de SG (monoterapia: 6.0 a 11.8 meses; terapia combinada: 14.7 meses). La mayor tasa de respuesta objetiva se observa con gemcitabina monoterapia (21.2% vs 6.7 – 11.1%) y gemcitabina/docetaxel (25.5 – 50.0% vs 8.3%) en pacientes con LMS uterino comparado con otros subtipos de sarcomas.¹⁸³

Un grupo de pacientes con sarcomas previamente tratados, fueron aleatorizados a recibir gemcitabina (1800 mg/m²) y dacarbazina (500 mg/m²) cada 2 semanas o dacarbazina (1200 mg/m²) cada 3 semanas, mostrando beneficio en SLP de 4.2 vs 2 meses (HR, 0.58; 95% [IC: 0.39 – 0.86]; p = .005), SG de 16.8 vs 8.2 meses (HR, 0.56; 95% [IC: 0.36 – 0.90]; p = .014) y TRO de 49 vs 25% (p = .009) favoreciendo al brazo de la combinación.¹⁸⁴ El estudio PALETTE demostró beneficio con el empleo de pazopanib vs placebo, en SLP 4.6 vs 1.6 meses (HR, 0.31, 95% [IC: 0.24-0.40]; p<0.0001) en pacientes con sarcoma no adipocítico tratados con 1 línea previa.^{170,185} El empleo de eribulina está basado en los resultados de un estudio fase III que comparó dicho fármaco vs dacarbazina, obteniendo beneficio en SG (13.5 vs 11.5 meses. HR, 0.77; 95% [IC: 0.62–0.95]; p = 0 .017).¹⁸⁶

Tabla XXXV. Tratamiento en la enfermedad metastásica o recurrente de otras neoplasias uterinas.

Recomendaciones	Consenso: 86%
-----------------	---------------

- En pacientes con enfermedad recurrente a nivel local:
 - Se recomienda resección completa (R0) si la morbilidad no es excesiva o radioterapia para los casos irresecables o con morbilidad excesiva, siempre y cuando el periodo libre de enfermedad sea mayor a 12 meses.
 - En caso de enfermedad residual posterior a la cirugía en pacientes sin exposición previa a radiación, se puede considerar radioterapia externa a pelvis +/- braquiterapia +/- tratamiento sistémico.
 - La radioterapia con o sin tratamiento sistémico concomitante pueden otorgarse previo al manejo quirúrgico.
 - En pacientes sin tratamiento previo con radioterapia se puede considerar radioterapia externa a pelvis +/- braquiterapia +/- tratamiento sistémico como manejo primario.
- En casos de enfermedad metastásica, donde sea factible una resección completa y con una morbilidad baja, se puede recurrir a la metastasectomía excepto en SEEAG y otros sarcomas uterinos con un comportamiento clínico agresivo.
- En pacientes con enfermedad oligometastásica, se puede considerar ablación por radiofrecuencia o SBRT.
- En pacientes con enfermedad metastásica irresecable o metastásica, la radioterapia paliativa puede emplearse para el manejo de síntomas y calidad de vida

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Fuerte a favor	Tercer nivel
Recomendaciones		Consenso: 72 %

- Ante heterogeneidad tumoral, se recomienda proporcionar tratamiento sistémico de acuerdo con el subtipo histológico:
 - En pacientes con sarcoma estromal endometrial de bajo grado se recomienda el uso de inhibidores de la aromatasa.
 - El tratamiento de elección en pacientes con leiomiomasarcoma es la combinación de trabectedina/doxorubicina, sin embargo, en pacientes que no lo puedan recibir, puede emplearse doxorubicina en monoterapia o en combinación con dacarbazina. La trabectedina es la primera opción para pacientes con LMSu metastásico que han recibido previamente antraciclinas. Otros esquemas recomendados en segunda línea son: gemcitabina/dacarbazina, gemcitabina/vinorelbina, dacarbazina, gemcitabina, ifosfamida, doxorubicina liposomal, pazopanib, temozolomida y eribulina.
- Pacientes con sarcomas uterinos indiferenciados son candidatos a quimioterapia con doxorubicina.

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
Alto	Condiciona a favor	Tercer nivel
Recomendaciones		Consenso: 91.2%

- El abordaje de tumores miofibroblásticos inflamatorios de útero debe incluir la identificación del re-arreglo ALK y, en caso de presentarlo, se indicará tratamiento con inhibidores de la tirocincinasa específicos.
- El manejo de tumores de células epiteloideas perivasculares con potencial maligno puede incluir el uso de inhibidores de mTOR.
- En pacientes con TMB-H o BRCA mutado, se sugiere terapia dirigida (pembrolizumab o inhibidores PARP, respectivamente).

<i>Nivel de evidencia:</i>	<i>Fuerza y dirección:</i>	<i>Nivel de atención</i>
----------------------------	----------------------------	--------------------------

Bajo	Condicional a favor	Tercer nivel
------	---------------------	--------------

Referencias:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Han G, Soslow RA, Wethington S, Levine DA, Bogomolny F, Clement PB, et al. Endometrial Carcinomas With Clear Cells: A Study of a Heterogeneous Group of Tumors Including Interobserver Variability, Mutation Analysis, and Immunohistochemistry With HNF-1 β . *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Jul;34(4):323-33. doi: 10.1097/PGP.0000000000000162.
3. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer [Internet].* 2020;126(10):2225-49. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32802>
4. Brau-Figueroa H, Palafox-Parrilla A, Parrilla-Taylor P, Mohar A. Infraestructura oncológica en el Sistema de Salud Mexicano. *Salud Pública Mex [Internet].* Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12739>
5. Martínez-Sahuaquillo Amuedo, ME. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA. *Método RAND/UCLA - Elsevier*, Elsevier, 2001, Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0048712001732203&r=3>.
6. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, et al. on behalf of the AGREE, Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* Update 2013 de 2010;(182):E839-842.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Cochrane*
8. Erik von Elm, Altman DG, Egger M, Pocock S, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology [Internet].* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>
9. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Constantine Gatsonis, Lotty Hooft, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open [Internet].* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137831/>
10. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3. PMID: 35397864.
11. International agency for research on cancer. *Cancer Today.* [Internet] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
12. Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecol Oncol.* 2021 May;161(2):573-580. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.036. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33551200.
13. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27287687.
14. Wang L, Du ZH, Qiao JM, Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY).* 2020 May 22;12(10):9825-9839. doi: 10.18632/aging.103247. Epub 2020 May 22. PMID: 32439832; PMCID: PMC7288955.

15. Wu L, Wang Z, Zhu J, Murad AL, Prokop LJ, Murad MH. Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2015 Jul;73(7):409-25. doi: 10.1093/nutrit/nuv006. PMID: 26081452; PMCID: PMC4560032.
16. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2014 Sep 23;111(7):1432-9. doi: 10.1038/bjc.2014.407. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25051408; PMCID: PMC4183842.
17. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016 Sep;91:25-35. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013. Epub 2016 Jun 1. PMID: 2745131.
18. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg.* 2018 Aug;105(9):1098-1106. doi: 10.1002/bjs.10899. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29974455.
19. Li H, Mao H, Yu Y, Nan Y. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2020;72(6):959-967. doi: 10.1080/01635581.2019.1670218. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31584301.
20. Li Z, Wang YH, Wang LL, Hu DT, Teng Y, Zhang TY, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis. *Scott Med J.* 2022 Aug;67(3):109-120. doi: 10.1177/00369330221107099. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35686317.
21. Wang L, Li J, Shi Z. Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015 Jul 14;7(7):5697-711. doi: 10.3390/nu7075248. PMID: 26184301; PMCID: PMC4517025.
22. Crous-Bou M, Du M, Gunter MJ, Schouten LJ, Shu X. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *The American Journal of Clinical Nutrition [Internet].* Disponible en <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/coffee-consumption-and-risk-of-endometrial-cancer-a-pooled-analysis>
23. Lafranconi A, Micek A, Galvano F, Rossetti S, Del Pup L, Berretta M, Facchini G. Coffee Decreases the Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients.* 2017 Nov 9;9(11):1223. doi: 10.3390/nu9111223. PMID: 29120352; PMCID: PMC5707695.
24. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jun;55(6):931-40. doi: 10.1002/mnfr.201100058. Epub 2011 May 19. PMID: 21595018; PMCID: PMC4234042.
25. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani A. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer.* 2015 May 26;112(11):1816-21. doi: 10.1038/bjc.2015.153. Epub 2015 May 12. PMID: 26010500; PMCID: PMC4647248.
26. Si CJ, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Yu XL, Gao W, Zhang L. Dietary patterns, and endometrial cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jul;26(4):336-345. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000266. PMID: 27139775.
27. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Aug;306(2):407-421. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001185; PMCID: PMC9349105.
28. Wang PP, He XY, Wang R, Wang Z, Wang YG. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2014;34(5):1477-84. doi: 10.1159/000366352. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25322729.

29. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):2035-2045. doi: 10.1007/s00432-021-03629-z. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33885953; PMCID: PMC8164576.
30. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec;40(6):621-9. doi: 10.1002/uog.12306. PMID: 23001905.
31. Indraccolo U, Bracalenti C, Di Iorio R, Indraccolo SR. Could endometrial cytology be helpful in detecting endometrial malignancies? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(1):60-1. PMID: 22439407.
32. Sbarra M, Lupinelli M, Brook OR, Venkatesan AM, Nougaret S. Imaging of Endometrial Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2023 Jul;61(4):609-625. doi: 10.1016/j.rcl.2023.02.007. Epub 2023 Mar 27. PMID: 37169427.
33. Freeman S, Shakur A, Sala E, Gynecological Imaging in Oncology. Grainer RG, Allison D. *Diagnostic Radiology*. New York: Churchill Livingstone;1997.
34. Expert Panel on GYN and OB Imaging; Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, Bhosale PR, Dudiak KM, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2020 Nov;17(11S):S472-S486. doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.001. PMID: 33153558.
35. Rauch GM, Kaur H, Choi H, Ernst RD, Klopp AH, Boonsirikamchai P, Westin SN, Marcal LP. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. *Radiographics*. 2014 Jul-Aug;34(4):1082-98. doi: 10.1148/rg.344140001. PMID: 25019443; PMCID: PMC4307629.
36. Tarcha Z, Konstantinoff KS, Ince S, Fraum TJ, Sadowski EA, Bhosale PR, et al. Added Value of FDG PET/MRI in Gynecologic Oncology: A Pictorial Review. *Radiographics*. 2023 Aug;43(8):e230006. doi: 10.1148/rg.230006. PMID: 37410624.
37. Cubo-Abert M, Díaz-Feijoo B, Bradbury M, Rodríguez-Mías NL, Vera M, Pérez-Hoyos S, Gómez-Cabeza JJ, et al. Diagnostic performance of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of low-grade endometrioid endometrial carcinoma: prospective comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Sep;58(3):469-475. doi: 10.1002/uog.23607. PMID: 33533532.
38. Woodfield CA. The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin*. 2018 Apr;13(2):143-163. doi: 10.1016/j.cpet.2017.11.003. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29482747.
39. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. [www.esmo.org](https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/endometrial-cancer). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/endometrial-cancer>
40. Lubrano A, Benito V, Pinar B, Molano F, Leon L. Efficacy of Endometrial Cancer Follow-up Protocols: Time to Change? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Jan;43(1):41-45. doi: 10.1055/s-0040-1721352. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513635; PMCID: PMC10183951.
41. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Feb;21(2):181-209. doi: 10.6004/jnccn.2023.0006. PMID: 36791750.
42. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium Version: 5.0.0.0 Publicado Diciembre 2023
43. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol*. 2023 Sep;34(5):e85. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e85. Epub 2023 Aug 8.

44. Zhai L, Zhang X, Cui M, Wang J. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Front. Oncol.*, 29 June 2021 Volume 11 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.701758>
45. Vrede SW, Kasius J, Bulten J, Teerenstra S, Huvila J, Colas E, et al. Relevance of Molecular Profiling in Patients With Low-Grade Endometrial Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1;5(12):e2247372. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47372.
46. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). [Internet] Disponible en: <https://publications.iarc.fr/592>.
47. Li Y, Zhu C, Xie H, Chen Y, Lv W, Xie X, et al. Molecular profile-based recommendations for postoperative adjuvant therapy in early endometrial cancer with high-intermediate or intermediate risk: a Chinese randomized phase III trial (PROBEAT). *J Gynecol Oncol.* 2023 Mar;34(2):e37. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e37. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36659832; PMCID: PMC9995864.
48. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al.; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 10;38(29):3388-3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749941; PMCID: PMC7527156.
49. Wong A, Ngeow J. Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *Biomed Res Int.* 2015;2015:219012.5
50. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. *Cancers (Basel).* 2020 25;12(9):2407.
51. Manrique-Fuentes MG, Salamanca Ballesteros A, Gallo Vallejo JL. Herencia y genética del cáncer ginecológico. *Clin Invest Gin Obst.* 2013, 40 (4): 167-175.
52. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2012 Apr;21(2):151-61
53. Daniels MS, Lu KH. Genetic predisposition in gynecologic cancers. *Semin Oncol.* 2016;43(5):543–547.
54. Chen L, Blank SV, Burton E, Glass K, Penick E, Woodard T. Reproductive and hormonal considerations in women at increased risk for hereditary gynecologic cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for reproductive medicine evidence-based review. *Gynecol Oncol.* 2019;155:508–514.
55. Watanabe T, Soeda S, Endo Y, Okabe C, Sato T, Kamo N, et al. Rare Hereditary Gynecological Cancer Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 29;23(3):1563.
56. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1122-1132. doi: 10.1164/jncn.2021.0048. PMID: 34666312.
57. Olave, M.C.; Graham, R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer* 2022, 61, 314–321.
58. Carnevali I., Sahnane N, Chiaravalli AM, Di Lauro E, Facco C, Facchi S, et al Strategies for Lynch syndrome identification in selected and unselected gynecological cancers. *Eur. J. Cancer Prev.* 2022, 31, 369–376.

59. Kim YN, Kim MK, Lee YJ, Lee Y, Sohn JY, Lee JY, et al. Identification of Lynch Syndrome in Patients with Endometrial Cancer Based on a Germline Next Generation Sequencing Multigene Panel Test. *Cancers* 2022, 14, 3406.
60. Özdemir TR, Alan M, Sancı M, Koç A. Targeted Next-Generation Sequencing of MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Patients with Endometrial Carcinoma under 50 Years of Age. *Balkan Med J.* 2019 Jan 1;36(1):37-42. doi: 10.4274/balkanmedj.2018.0922. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30238922; PMCID: PMC6335935.
61. Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, Ring KL, Dempsey KM, Djordjevic B, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug;134(2):319-25. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.009. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24933100; PMCID: PMC4125501.15.
62. Dillon JL, Gonzalez JL, DeMars L, Bloch KJ, Tafe LJ. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol.* 2017 Dec;70:121-128. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.022. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29107668.
63. Johnatty SE, Tan YY, Buchanan DD, Bowman M, Walters RJ, Obermair A, et al.; ANECS Group; Kirk JA, O'Mara TA, Webb PM, Spurdle AB. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch Syndrome: Implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol.* 2017 Nov;147(2):381-387. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.011. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28822557.
64. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: lines Version 2.2024. Hereditary Cancer Testing Criteria, version 2.2024.
65. Win, A.K.; Dowty, J.G.; Cleary, S.P.; Kim, H.; Buchanan, D.D.; Young, J.P.; Clendenning, M.; Rosty, C.; MacInnis, R.J.; Giles, G.G.; et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014, 146, 1208–1211.e5.
66. Möller, P.; Seppälä, T.T.; Bernstein, I.; Holinski-Feder, E.; Sala, P.; Gareth Evans, D.; Lindblom, A.; Macrae, F.; Blanco, I.; Sijmons, R.H.; et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018, 67, 1306–1316.
67. Pearlman R, Frankel WL, Swanson BJ, Jones D, Zhao W, Yilmaz A. Prospective Statewide Study of Universal Screening for Hereditary Colorectal Cancer: The Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative. *JCO Precis Oncol* 2021; 5 [PMID: 34250417 DOI: 10.1200/PO.20.00525]
68. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med.* 2019 Oct;21(10):2167-2180. doi: 10.1038/s41436-019-0536-8. Epub 2019 May 14. PMID: 31086306; PMCID: PMC8076013. Uterine cancer
69. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giorelli G, Harter P, Joly, et al, ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690222.
70. Gupta N, Pandey A, Dimri K, Sehgal A, Bhagat R, Suraj, et al. Endometrial cancer risk factors, treatment, and survival outcomes as per the European Society for Medical Oncology (ESMO) - European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) risk groups and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging: An experience from developing world. *J Cancer Res Ther.* 2023 Apr-Jun;19(3):701-707. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1173_21. PMID: 37470597.

71. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2390-2400. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30918358; PMCID: PMC6774998.
72. Lachiewicz MP, Kravochuck SE, O'Malley MM, Heald B, Church JM, Kalady MF, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):434-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.033. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24211399.
73. Durno C, Boland CR, Cohen S, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-society Task Force on Colorectal Cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 May;64(5):836-843. doi: 10.1097/MPG.0000000000001578. PMID: 28353469.
74. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 May 3;32(5):646-655. doi: 10.1136/ijgc-2021-003132. PMID: 35437274; PMCID: PMC9067008
75. Kuhn TM, Dhanani S, Ahmad S. An Overview of Endometrial Cancer with Novel Therapeutic Strategies. *Curr Oncol*. 2023 Aug 27;30(9):7904-7919. doi: 10.3390/curroncol30090574. PMID: 37754489; PMCID: PMC10528347.
76. ASTEC/EN.5 Study Group; Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. 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 Jan 10;373(9658):137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19070891; PMCID: PMC2646125.
77. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):384-392. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28159465.
78. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, Armfield NR, Graves N, McCartney AJ, Obermair A. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1224-1233. doi: 10.1001/jama.2017.2068. PMID: 28350928.
79. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol*. 2000 Aug;78(2):85-91. doi: 10.1006/gyno.2000.5843. PMID: 10926785.
80. Tong X, Wu X, Zhang Q. Value of preoperative staging of endometrial carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14):e25434. doi: 10.1097/MD.00000000000025434. PMID: 33832146; PMCID: PMC8036062.
81. Noriega-Álvarez E, García Vicente AM, Jiménez Londoño GA, Martínez Bravo WR, González García B, Soriano Castrejón ÁM. A systematic review about the role of preoperative 18F-FDG PET/CT for prognosis and risk stratification in patients with endometrial cancer. *Rev Esp Med Nucl*

- Imagen Mol (Engl Ed). 2023 Jan-Feb;42(1):24-32. doi: 10.1016/j.remnie.2021.05.009. Epub 2021 May 28. PMID: 34172434.
82. Conway JL, Lukovic J, Laframboise S, Ferguson SE, Han K. Brachy-ing Unresectable Endometrial Cancers with Magnetic Resonance Guidance. *Cureus*. 2018 Mar 5;10(3):e2274. doi: 10.7759/cureus.2274. PMID: 29736358; PMCID: PMC5935429.
 83. Shebli B, Rahmeh AR, Khalili J, Sawas J, Fares HM, Ayoub K. The dilemma of incidental findings in abdominal surgery: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Aug 27;81:104470. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104470. PMID: 36147183; PMCID: PMC9486740.
 84. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015 Jun;25(5):837–42.
 85. Barr CE, Njoku K, Jones ER, Crosbie EJ. Serum CA125 and HE4 as Biomarkers for the Detection of Endometrial Cancer and Associated High-Risk Features. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 17;12(11):2834. doi: 10.3390/diagnostics12112834. PMID: 36428894; PMCID: PMC9689358.
 86. Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep;298(3):505-510. doi: 10.1007/s00404-018-4845-y. Epub 2018 Jul 14. PMID: 30008031.
 87. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46601-46610. doi: 10.18632/oncotarget.16662. PMID: 28410225; PMCID: PMC5542296.
 88. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019 Jun;153(3):676-683. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30952370.
 89. Raffone A, Fanfani F, Raimondo D, Rovero G, Renzulli F, Travaglino A, et al. Predictive factors of sentinel lymph node failed mapping in endometrial carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Jun 5;33(6):853-859. doi: 10.1136/ijgc-2022-004014. PMID: 36914172.
 90. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):94-100. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.010. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22340944.
 91. Nagar H, Wietek N, Goodall RJ, Hughes W, Schmidt-Hansen M, Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 9;6(6):CD013021. doi: 10.1002/14651858.CD013021.pub2. PMID: 34106467; PMCID: PMC8189170.
 92. Bjørnholt SM, Sponholtz SE, Mogensen O, Bouchelouche K, Parner ET, Neumann G, et al. The SENTIREC-endo study - Risks and benefits of a national adoption of sentinel node mapping in low and intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2023 Apr;171:121-128. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.02.013. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36893488.
 93. Rau TT, Deppeler MV, Christe L, Siegenthaler F, Imboden S, Papadia A, et al. Pathological processing of sentinel lymph nodes in endometrial carcinoma - routine aspects of grossing, ultra-staging, and surgico-pathological parameters in a series of 833 lymph nodes. *Virchows Arch*. 2022 Sep;481(3):421-432. doi: 10.1007/s00428-022-03377-6. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854139; PMCID: PMC9485184.
 94. Marchocki Z, Cusimano MC, Clarfield L, Kim SR, Fazlzad R, Espin-Garcia O, et al.. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of

- performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):367.e1-367.e39. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.034. Epub 2021 May 29. PMID: 34058168.
95. Desai VB, Wright JD, Gross CP, Lin H, Boscoe FP, Hutchison LM, et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):39.e1-39.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.051. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853364; PMCID: PMC7006101.
96. Lim H, Bang SH, Kim Y, Cho SH, Shin W, Kim SI, et al. Clinical implications of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2022 Jun 27;22(1):703. doi: 10.1186/s12885-022-09746-3. PMID: 35761211; PMCID: PMC9235177.
97. Iheagwara UK, Vargo JA, Chen KS, Burton DR, Taylor SE, Berger JL, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Followed by Extrafascial Hysterectomy in Locally Advanced Type II Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix. *Pract Radiat Oncol.* 2019 Jul-Aug;9(4):248-256. doi: 10.1016/j.prro.2019.02.007. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802615.
98. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010 Jul;118(1):14-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.005. PMID: 20434198.
99. Dhanis J, Blake D, Rundle S, Pijnenborg JMA, Smits A. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: A new paradigm for surgical management? *Surg Oncol.* 2022 Aug;43:101811. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101811. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35849994.
100. Francis SR, Ager BJ, Do OA, Huang YJ, Soisson AP, Dodson MK, et al. Recurrent early-stage endometrial cancer: Patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol.* 2019 Jul;154(1):38-44. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.676. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31029507.
101. 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, Nov. 22;13(22):5848. doi: 10.3390/cancers13225848. PMID: 34831000; PMCID: PMC8616052.
102. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.
103. Laban M, El-Swaify ST, Ali SH, Refaat MA, Sabbour M, et al. (2022). The Prediction of Recurrence in Low-Risk Endometrial Cancer: Is It Time for a Paradigm Shift in Adjuvant Therapy? *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(4), 1068–1085. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00565-8>
104. Nout RA, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, 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. *The Lancet.* 6 de marzo de 2010;375(9717):816-23.
105. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al.; PORTEC study group. 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 Mar;19(3):295-309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2. Epub 2018 Feb 12. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):e184. PMID: 29449189; PMCID: PMC5840256.
106. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I-II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan;29(1):e9. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e9. PMID: 29185267; PMCID: PMC5709535.

107. Cisek P, Kieszko D, Kordzińska-Cisek I, Kutarska E, Grzybowska-Szatkowska L. Retrospective Analysis of Intravaginal Brachytherapy in Adjuvant Treatment of Early Endometrial Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Feb 21;2018:7924153. doi: 10.1155/2018/7924153. PMID: 29682556; PMCID: PMC5841031.
108. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. PORTEC Study Group (2011). Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81(4), e631–e638. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.013>
109. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, 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 Mar;92(3):744-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048. Erratum in: *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):241-2. PMID: 14984936.
110. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742-50. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.015. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26049688.
111. Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, Lutgens LCHW, Jobsen JJ, Haverkort MAD; PORTEC Study Group. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 20;41(27):4369-4380. doi: 10.1200/JCO.23.00062. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487144; PMCID: PMC10522107.
112. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, et al. Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2015;33(26):2908-13.
113. 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):744-751. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.048
114. Perera J, Hoskin P. Adjuvant Therapy for High-risk Endometrial Carcinoma. *Clin Oncol*. 2021;33(9):560-566. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.05.009>
115. Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
116. 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1810-1818. doi:10.1200/JCO.18.01575
117. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181. PMID: 31189035; PMCID: PMC6948006.
118. 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;355:1404-1411.
119. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: A phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:83-90.

120. 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;119:1067-1074.
121. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Gregoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol*. 2017;146:240-246.
122. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154:475-479.
123. Praiss AM, Huang Y, St Clair CM, et al. A modern assessment of the surgical pathologic spread and nodal dissemination of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;157:329-334.
124. Griffith T, Nwachukwu C, Albuquerque K, Gaffney D. The role for vaginal cuff brachytherapy boost after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Brachytherapy*. 2022 Mar-Apr;21(2):177-185.
125. Jhingran A, Winter K, Portelance L, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: Radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84. e23-28.
126. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology- RTOG 1203. *J Clin Oncol*. 2018;36:2538-2544.
127. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3547-56.
128. Lin YX, Kong WM. Effects of vaginal dilation therapy on vaginal condition and sexual function of endometrial cancer patients treated with radiotherapy after surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023.
129. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):e214158.
130. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021;398(10314):1894-904.
131. Gallardo-Rincón D, Toledo-Leyva A, Bahena-González A, Montes-Servín E, Pérez-Martín AR, Alamilla-García GC, et al. Validation of the QLQ-EN24 instrument for the assessment of health-related quality of life for women with endometrial cancer in México. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(3):773-82.
132. Rottmann D, Snir OL, Wu X, Wong S, Hui P, Santin AD, et al. HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy. *Mod Pathol*. 2020 Jan;33(1):118-127. doi: 10.1038/s41379-019-0358-x. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31477811.
133. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, et al; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
134. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Endometrio Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-478-11 [Internet]. Available from: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/478GER.pdf>

135. Thiel KW, Devor EJ, Filiaci VL, Mutch D, Moxley K, Alvarez Secord A, et al. *TP53* Sequencing and p53 Immunohistochemistry Predict Outcomes When Bevacizumab Is Added to Frontline Chemotherapy in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 1;40(28):3289-3300. doi: 10.1200/JCO.21.02506. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35658479; PMCID: PMC9553389.
136. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent, or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD003915. doi: 10.1002/14651858.CD003915.pub4. PMID: 22895938; PMCID: PMC7104534.
137. Disis ML, Adams SF, Bajpai J, Butler MO, Curiel TJ, Dodt SA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2023 Jun 1;11(6):e006624–4.
138. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990208; PMCID: PMC8887941.
139. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Mirza MR, Chase DM, et al. RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
140. El-Ghazzi N, Durando X, Giro A, Herrmann T. Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab. *Onco Targets Ther*. 2023 Jun 2;16:359-369.
141. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:1-3.
142. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;2010(12):CD007926. doi: 10.1002/14651858.CD007926.pub2. PMID: 21154390; PMCID: PMC4164823.
143. Radbruch L, De Lima L, Knäul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining Palliative Care—A New Consensus-Based Definition. *Journal of Pain and Symptom Management*. octubre de 2020;60(4):754-64.
144. Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, et al. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) – Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. noviembre de 2018;78(11):1089-109.
145. Zhang B, Wright AA, Huskamp HA, Nilsson ME, Maciejewski ML, Earle CC, et al. Health Care Costs in the Last Week of Life: Associations With End-of-Life Conversations. *Arch Intern Med*. 9 de marzo de 2009;169(5):480.
146. Margolis B, Chen L, Accordini MK, Clarke Hillyer G, Hou JY, Tergas AI, et al. Trends in end-of-life care and health care spending in women with uterine cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. octubre de 2017;217(4):434.e1-434.e10.
147. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Palliative Care Version 2.2023 — April 24, 2023.
148. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):96-112. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1474. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28034065.

149. Fehm T, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) - Part 2 with Recommendations on Psycho-oncology, Rehabilitation, Follow-up, Recurrence, Palliative Therapy and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022 Feb 11;82(2):181-205. doi: 10.1055/a-1671-2446. PMID: 35197803; PMCID: PMC8855983.
150. Pérez-Fidalgo JA, Ortega E, Ponce J, Redondo A, Sevilla I, Valverde C, Isern Verdum J, de Alava E, Galera López M, Marquina G, Sebio A. Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Mar 28;15:17588359231157645. doi: 10.1177/17588359231157645. PMID: 37007636; PMCID: PMC10052607.
151. Ferrandina G, Aristei C, Biondetti PR, Cananzi FCM, Casali P, Ciccarone F, et al. Italian consensus conference on management of uterine sarcomas on behalf of S.I.G.O. (Società italiana di Ginecologia e Ostetricia). *Eur J Cancer.* 2020 Nov;139:149-168. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.016. Epub 2020 Sep 29. Erratum in: *Eur J Cancer.* 2021 Feb;144:397-398. PMID: 32992154.
152. Binzer-Panchal A, Hardell E, Viklund B, Ghaderi M, Bosse T, Nucci MR, et al. Integrated molecular analysis of undifferentiated uterine sarcomas reveals clinically relevant molecular subtypes. *Clinical Cancer Research.* 2019 Apr 1;25(7):2155–65.
153. Shaili Aggarwal N, McMillian N, Stephanie Gaillard M, Giuntoli RI, Glaser S, Holmes J, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Uterine Neoplasms Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Ω Gynecologic oncology † Internal medicine ‡ Medical oncology § Pathology ¶ Patient advocacy § Radiotherapy/Radiation oncology *Discussion Section Writing Committee [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/home/member->
154. Horng HC, Wen KC, Wang PH, Chen YJ, Yen MS, Ng HT; Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group. Uterine sarcoma Part II-Uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;55(4):472-9. doi: 10.1016/j.tjog.2016.04.034. PMID: 27590366.
155. Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ, Cremer W, Egerer G, Fehr M, et al. Sarcoma of the Uterus Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022 Dec 1;82(12):1337–67.
156. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2021 Oct 1;155(S1):45–60.
157. Li Y, Gong Q, Peng J, Liu Y, Jiang Y, Zhang S. Prognostic significance of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Dec;279:94-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.013. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36308940.
158. Croce S, Devouassoux-Shisheboran M, Pautier P, Ray-Coquard I, Treilleux I, Neuville A, et al. Uterine sarcomas and rare uterine mesenchymal tumors with malignant potential. Diagnostic guidelines of the French Sarcoma Group and the Rare Gynecological Tumors Group. *Gynecol Oncol.* 2022 Nov;167(2):373-389. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.07.031. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36114030.
159. Dondi G, Porcu E, De Palma A, Damiano G, De Crescenzo E, Cipriani L, Dirodi M, et al. Uterine Preservation Treatments in Sarcomas: Oncological Problems and Reproductive Results: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 19;13(22):5808. doi: 10.3390/cancers13225808. PMID: 34830960; PMCID: PMC8616470.
160. Cui R, Cao G, Bai H, Zhang Z. The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Nov;300(5):1167-1175. doi: 10.1007/s00404-019-05308-4. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31583462.

161. Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, Goodman C, Shahabi S. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug 1;146(2):254–62.
162. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration, and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer*. 2007 Nov 5;97(9):1194–9.
163. Reich O, Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jul;19(4):347–52. doi: 10.1097/CCO.0b013e3281a7ef3a. PMID: 17545798.
164. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1099–104. doi: 10.1093/annonc/mds545. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23139262.
165. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep 1;146(3):531–7.
166. Hao Z, Yang S. The role of postoperative radiotherapy in patients with uterine sarcomas: A PSM-IPTW analysis based on SEER database. *Front Surg*. 2022 Aug 9;9.
167. Ganjoo KN. Uterine sarcomas. Vol. 43, *Current Problems in Cancer*. Mosby Inc.; 2019. p. 283–8.
168. Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I, Bertucci F, Auriche M, Cordoba A, et al. Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):691–698. doi: 10.1136/ijgc-2018-000064. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30772825.
169. Malouf GG, Lhommé C, Duvillard P, Morice P, Haie-Meder C, Pautier P. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Jul;122(1):57–61. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.01.025. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23597861.
170. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348–1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
171. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al; French Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1044–1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835135.
172. Giuntoli RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 82–88.
173. Ecker BL, Maki RG, Cavnar MJ, et al. Surgical management of sarcoma metastatic to liver. *Surg Oncol Clin N Am* 2021; 30: 57–67
174. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1107–1112.
175. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jun;8(6):378–82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21423255.

176. Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Motohara T, Miyahara Y, Tashiro H, Katabuchi H. Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Nov;25(9):1645-51. doi: 10.1097/IGC.0000000000000557. PMID: 26495759.
177. Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):624-37. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.01.041. PMID: 15863170.
178. Yoo HJ, Lim MC, Lim S, Park JY, Kang S, Park SY, et al. Phase II study of paclitaxel in combination with carboplatin for patients with recurrent or persistent uterine sarcoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1529–35.
179. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct 1;18(10):1397–410.
180. Flechter E, Zohar Y, Guralnik L, Passhak M, Sela GB. Long-lasting stable disease with mTOR inhibitor treatment in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2016 Dec 1;12(6):4739–43.
181. Wang QA, Chen HW, Wu RC, Wu CE. Update of Diagnosis and Targeted Therapy for ALK+ Inflammation Myofibroblastic Tumor. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Dec;24(12):1683-1702. doi: 10.1007/s11864-023-01144-6. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37938503; PMCID: PMC10781869.
182. Demetri GD, Von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):786-93. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371143; PMCID: PMC5070559.
183. Sharma S, Takyar S, Manson SC, Powell S, Penel N. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer*. 2013 Aug 13;13:385. doi: 10.1186/1471-2407-13-385. PMID: 23937858; PMCID: PMC3765173.
184. García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: A Spanish group for research on sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2528-33. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6107. Epub 2011 May 23. PMID: 21606430.
185. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5. Epub 2012 May 16. PMID: 22595799.
186. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, Orrico R, Bagiella E, Troxel AB, et al. A Phase II Trial of Temozolomide in Patients with Unresectable or Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9):1942–6.