

## Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología

### ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

#### Autores:

**Ginecología Oncológica:** Orlando Aguilar Vela de Oro, Orlando Mitjans.

**Oncología Médica:** Jorge L. Soriano García, Roberto Rodríguez López, Noyde Batista Albuerne, Mayté Lima Pérez.

**Radioterapia:** Luis Frank

**A. Patológica:** Alexis Fuentes

#### INTRODUCCIÓN

Desde hace más de 30 años, el adenocarcinoma de endometrio es el más frecuente entre los tumores genitales femenino en los países desarrollados. Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos por 100 000 habitantes anualmente, con una mortalidad aproximada de 7 por 100 000 habitantes al año. Globalmente, es el cuarto cáncer más frecuente en la población femenina después del cáncer de la mama, del colon y del pulmón.

La mayoría se diagnostican en mujeres pos-menopáusicas entre los 55 y 65 años. Sólo el 25 % de los casos se presentan en mujeres pre-menopáusicas, y el 5 % en mujeres menores de 40 años.

Estas pacientes tienen mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica, otros cánceres como el de mama, ovario y/o colon. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometriode, que constituye el 80 % de todos los casos.

En Cuba, este cáncer ocupa el 6to lugar en incidencia entre las neoplasias malignas que afectan al sexo femenino (2002). La mayor frecuencia ocurre entre las edades de 50 y 65 años con 237 nuevos casos cada año, que representan una tasa cruda de 7,8 y una tasa ajustada a la población mundial de 13,5. La tasa de mortalidad ocupa el décimo lugar entre las diferentes localizaciones del cáncer en la mujer, con 283 casos anualmente, y una tasa cruda de 5.0 (2004). El mayor número de casos al momento del diagnóstico se encuentra en las etapas I y II de la enfermedad.

#### SISTEMATICA DIAGNOSTICA:

##### a) Anamnesis

- **APF** Antecedentes familiares de cáncer endometrial o de alto riesgo de cáncer colorectal hereditario no polipósico (HNPCC).
- **APP** de nuliparidad (más de 2 veces de riesgo), obesidad (más del 30% de sobrepeso, más de 3 veces de riesgo; más del 50% de sobrepeso, más de 10 veces de riesgo), menopausia tardía (edad de la menopausia  $\geq$  52 años, más de 2,5 veces más riesgo), dietas con alto contenido en grasas, estimulación estrogénica (exógena o endógena a largo plazo), entre otros.
- **Sintomatología actual:**
  - **Pos-menopáusicas**, en estadios tempranos, secreción vaginal anormal en el 90% de los casos y sangramiento vaginal en un 80%. En enfermedad más avanzada, sensación de peso en hipogastrio o aumento de volumen del abdomen, asociado o no a sangramiento vaginal y toma del estado general.
  - **Pre-menopáusicas:** el diagnóstico es más difícil en este grupo de pacientes. Debe pensarse cuando hay sangramientos prolongados, menstruaciones abundantes o sangramientos intermenstruales repetidos. La mayoría de las pacientes jóvenes en quien se desarrolla un cáncer endometrial son obesas y a menudo presentan ciclos menstruales anovulatorios.

## b) Examen físico:

- Examen bajo espéculo.
- Tacto vaginal bi-manual.
- Tacto rectal.
- Palpación abdominal, precisando la existencia y las características del aumento de volumen del útero. El examen general previo, resulta indispensable para evaluar el estado general y la presencia de metástasis a distancia.

## c) Exámenes Complementarios:

- **Laboratorio clínico:** hemograma, eritrosedimentación, coagulograma, glicemia y creatinina, orina, estudios de la función hepática y renal.
- **Imagenología:**
  - **Ecografía pélvica** (abdominal y trans-vaginal), es muy efectiva para diferenciar masas anexiales benignas de las malignas y evaluar extensión de la lesión uterina, precisar grosor del endometrio, entre otros.
  - **Rx de Tórax**, para detectar metástasis pulmonares y evaluación pre-operatoria.
  - **Ecografía hepática:** para detectar metástasis hepáticas.
  - **TAC de abdomen y pelvis**, para evaluación de la T (mucho más útil cuando se combinan con contrastes orales e intravenosos). Es fundamental cuando se sospecha invasión extra-uterina.
- **Otros:**
  - **CA-125**, en histologías de carcinoma papilar seroso o de células claras.
  - **Si sospecha de invasión cervical, deberá realizarse, curetaje endocervical y biopsia de cérvix.**
  - **Biopsia:** La confirmación histológica es **obligatoria**. Acorde a la clasificación OMS. Los subtipos establecidos son: carcinoma endometrial típico y variantes (diferenciación escamosa, secretorio, ciliar), papilar seroso, de células claras, mucinoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado y mixto.

Se debe realizar de la siguiente forma:

- Micro-legrado fraccionado (endo-cérvix y exo-cérvix).
- Legrado diagnóstico bajo anestesia general: Obtención de material para diagnóstico histológico (diagnóstico de certeza). Debe ser fraccionado y la muestra debe enviarse en frascos separados.
- Citología vaginal.
- Si sospecha de compromiso vesical o ureteral, realizar cistoscopia, urograma descendente y/o renografía.
- Otros estudios endoscópicos, están en dependencia de la sintomatología de la paciente y del estado general (rectoscopia, y laparoscopia).

## Estadamiento:

Luego de realizado los exámenes anteriores se debe realizar el estadamiento post-quirúrgico bajo la clasificación FIGO de 1988, donde se incorporan los principales factores pronósticos anatómo-quirúrgicos: grado histológico, invasión miometrial, y la extensión y localización a otras estructuras, incluyendo, metástasis a ganglios retroperitoneales.

## **Factores pronósticos en el adenocarcinoma endometrial:**

- Tipo histológico
- Diferenciación histológica.
- Grado nuclear.
- Estadio de la enfermedad.
- Invasión miometrial.
- Citología peritoneal.
- Metástasis en ganglios pélvicos y/o para-aórticos.
- Metástasis en anejos

## **Metodología Quirúrgica:**

1- Vía de acceso: Abdominal (Nunca Vaginal).

2- Tipo de incisión: Laparotomía media umbilical.

3- Exploración intra-abdominal y retroperitoneal (\*\*). Realizar biopsia de cualquier lesión sospechosa.

4- Toma de muestra de fluido para examen citológico. Realizar lavado peritoneal y examen citológico del mismo.

5- Realizar histerectomía total abdominal extra-facial\* (HTA) y salpingo-ooforectomía bilateral (SOB)\*\*. El útero extirpado debe ser abierto en el salón de operaciones y se evalúa la profundidad de la penetración miometrial, presencia o ausencia de compromiso endocervical, tamaño tumoral, localización del tumor, entre otros. Estos son determinados por la observación clínica o por cortes microscópicos de congelación. En más del 90% de los casos, puede ser determinado con seguridad, el grado de invasión miometrial.

(\*) Tipo de **Histerectomía extrafacial** por: mayor facilidad para obtener el manguito vaginal, asegura la extracción de los linfáticos sub-serosos y peri-cervicales, y es más rápida y menos cruenta.

(\*\*) **Salpingo-ooforectomía bilateral (SOB)** porque constituye un sitio común de metástasis, pueden ser fuente de estrógenos, pueden incluir una neoplasia primaria y oculta de ovario, la mujer puede prescindir de ellos y el método es relativamente sencillo.

(\*\*\*) Si no existiera masa grosera intraperitoneal, pélvica o para-aórtica debe realizarse **linfadenectomía selectiva** (ganglios pélvicos o para-aórticos) en las siguientes condiciones:

- Invasión de más de la mitad del miometrio
- Presencia de tumor en el istmo cervical
- Metástasis extra-uterina o anexial
- Presencia de los tipos histológicos serosos, células claras, indiferenciado, o escamosos
- Ganglios linfáticos microscópicamente aumentados de tamaño.
- Tamaño tumoral: > 2 cm.

En estos casos debe realizarse una toma de muestras de ganglios adecuada, intentando obtener de cada uno de los sitios anatómicos (porción distal de la arteria ilíaca común, arteria y vena ilíaca superior, y el grupo de ganglios que surcan a lo largo del nervio obturador).

Esta metodología quirúrgica puede ser realizada con técnica de cirugía de mínimo acceso en todos aquellos centros que cuenten con la tecnología y un personal debidamente entrenado en este tipo de proceder.

### Tratamiento por Etapas:

Etapa Clínica	Tratamiento Complementario
<b>Estadio I*</b>	<p><b>Estadamiento Quirúrgico Completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA- Observación.</li> <li>• IB- Observación.</li> <li>• IC- RTP pélvica ± braquiterapia vaginal (si G3).</li> </ul> <p><b>Estadamiento Quirúrgico Incompleto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA- Observación (Si grado 1-2). Si grado 3 RTP pélvica + braquiterapia vaginal.</li> <li>• IB- Observación (Si grado 1-2). Si grado 3 RTP pélvica + braquiterapia vaginal.</li> <li>• IC- RTP pélvica + braquiterapia vaginal (Si grado 1-2). Re-estadamiento quirúrgico (Si grado 3).</li> </ul>
<b>Estadio II*</b>	<p><b>Estadamiento Quirúrgico Completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIA</b></li> <li>- Si invasión miometrial &lt; 50% y G1-2- Observación o braquiterapia vaginal.</li> <li>- Si invasión miometrial &lt; 50% y G3- RTP pélvica ± braquiterapia vaginal.</li> <li>- Si invasión miometrial &gt; 50% y G1-2- Braquiterapia vaginal ± RTP pélvica.</li> <li>- Si invasión miometrial &lt; 50% y G3- RTP pélvica + braquiterapia vaginal.</li> <li>• <b>IIB</b></li> <li>- RTP pélvica + braquiterapia vaginal.</li> </ul> <p><b>Estadamiento Quirúrgico Incompleto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-estadamiento Quirúrgico</li> </ul>
<b>Estadio III*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIIA</b></li> <li>- Si solo citología positiva: Observación.</li> <li>- Resto de los Estadios III:</li> <li>  Opción 1: QTP + RTP.</li> <li>  Opción 2: RTP pélvica ± braquiterapia vaginal.</li> <li>  Opción 3: RTP abdominal.</li> <li>• <b>IIIB</b></li> <li>  Opción 1: QTP + RTP.</li> <li>  Opción 2: RTP pélvica ± braquiterapia vaginal.</li> <li>• <b>IIIC</b></li> <li>- Si ganglios positivos en la pelvis: QTP + RTP</li> <li>- Si ganglios positivos en ilíacos o para-aórticos: QTP + RTP o RTP sobre pelvis + para-aórticos ± braquiterapia vaginal.</li> </ul>
<b>Estadio IV**</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opción 1: QTP + RTP.</li> <li>- Opción 2: RTP abdominal ± braquiterapia.</li> <li>- Opción 3: Ensayo Clínico.</li> </ul>

(\*) si histología de células claras y seroso papilar, la cirugía debe ser: HTA + SOB + linfadenectomía para-aórtica y pélvica + omentectomía + lavado peritoneal + biopsia del diafragma. Cirugía citoreductora, si no puede realizarse resección completa.

(\*\*) Si no es posible, se deberá tratar como una enfermedad extra-uterina (ver tabla a continuación).

Etapa Clínica	Características o Tratamiento Primario	Tratamiento Complementario
<b>Metástasis Aisladas</b>	<b>Resección Posible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTP</li> <li>• Si recurrencia: Tratar como una enfermedad diseminada.</li> </ul>
	<b>Si no es posible Resección</b>	Tratar como una enfermedad diseminada.
<b>Metástasis Diseminada</b>	<b>Asintomática o bajo grado</b>	• HTP. Si progresión, QTP. Si progresión, MTS o EC.
	<b>Sintomática o Grados 2-3 o Grandes Volúmenes</b>	• QTP y/o RTP. Si progresión, MTS o EC.

**Nota:** QTP: Quimioterapia; RTP: Radioterapia; HTP: Hormonoterapia; MTS: Mejor Tratamiento de Soporte, EC: Ensayo Clínico.

## Cáncer de Endometrio Recurrente

### Si recurrencia local:

<b>Recurrencia Local</b>	<b>Si no RTP previa</b>	Exploración quirúrgica de abdomen y pelvis. Opción 1: RTP intraoperatoria Opción 2: Resección si es posible ± RTP sobre pelvis + braquiterapia vaginal (Si enfermedad confinada a vagina o ganglios linfáticos pélvicos). Si compromiso de ganglios para-aórticos o ilíacos comunes, añadir campos para-aórticos. Si compromiso abdominal, incluir RTP sobre abdomen.
	<b>Si RTP previa</b>	<b>Si braquiterapia previa solamente:</b> Exploración quirúrgica de abdomen y pelvis, y: Opción 1: RTP intraoperatoria Opción 2: Resección si es posible ± RTP sobre pelvis (Si ganglios linfáticos pélvicos positivos). Si compromiso de ganglios para-aórticos o ilíacos comunes, añadir campos para-aórticos. Si compromiso abdominal, incluir RTP sobre abdomen.
	<b>Si RTP previa</b>	<b>Si RTP externa previa solamente:</b> Opción 1: Exenteración pélvica ± RTP intra-operatoria. Opción 2: RTP Opción 3: HTP Opción 4: QTP

### Si recurrencia sistémica: ver tabla más arriba (Tratar como enfermedad extrauterina)

### Seguimiento

**(Más del 75% de las recidivas se producen en los dos primeros años).**

- **Examen clínico y citología vaginal:** cada 6 meses en los primeros dos años, luego, anual. Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis: con especial atención a sangrados vaginales, dolor abdominal o pélvico y síntomas respiratorios como tos persistente o disnea.
- **Rx de tórax:** anual.
- **Examen hemoquímico:** Solo si hay sospechas clínicas. No está indicado su uso de rutina.
- **CA 125:** Solo si estaba elevado inicialmente en enfermedad extra-uterina.
- **TAC de Abdomen/Pelvis:** No está indicada como examen de rutina. Solo si hay sospechas clínicas.

### **Referencias Bibliográficas.**

1. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS: Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1531-1543.
2. Barakat RR: Contemporary management of endometrial cancer. In: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 38th Annual Meeting, Alexandria, VA, USA 2002:85-88.
3. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK: Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002; 109:313-321.
4. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS: Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:799-816.

5. Benedet, JL, Bender H, Jones H et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Comité on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
6. Salvesen HB, Akslen LA: Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS* 2002; 110:673-689.
7. Soriano JL, Rodríguez R, Batista N, et al. Protocolo de actuación asistencial Cáncer de Endometrio. Hospital C.Q. "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de la Habana 2006. ISSN
8. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al: Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89:201-9.
9. Pearcey RG, Petereit DG: Postoperative high-dose rate brachithery in patients with low-to-intermediate-risk endometrial cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56:17-22.
10. Creasman WT Prognostic Significance of Hormone Receptors in Endometrial Cancer. *Cancer* 1993; 71: 1467-70.
11. Gerbaulet A. et al: La Radioterapia en el cancer de endometrio. *Bulletin Cancer Radioterapia* 1992; 79: 481-99.
12. Lentz S.S.: Advanced and recurrent endometrial carcinoma, hormonal therapy. *Seminars in Oncology* 1994; 21 (1): 100-106.
13. Saco M., Rott P., Plampino M.: The Surgical and Radiotherapy treatment of endometrial adenocarcinoma and retrospective analysis of preoperative irradiation. Department of Oncology, University of Goteborg Sahlgrenska sjukhuset, Sweden. *Gynaecol Oncol.* 1991; 41 (1):17-21.
14. Lackman FD, Craighead PS: Therapeutic dilemmas in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4:99-104.
15. Look K: Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:237-249.
16. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF: Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88:277-281.
17. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505
18. Polyzosa NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: An overview of survival data. *Eur J Cancer* 2006; 42: 319–326.
19. Randall ME, Brunetto G, Muss HB, et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2.
20. Elit L, Hirte H: Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:67-73.

## Anexo # 1. Clasificación TNM de la AJCC

### Clasificación Clínica:

Estadios FIGO	Clasificación TNM	Descripción
	T0	No se evidencia tumor primario
Estadio 0	Tis	Carcinoma in situ
Estadio I	T1	Tumor confinado al cuerpo
Estadio IA	T1a	La cavidad uterina mide 8cm o menos de longitud
Estadio IB	T1b	La cavidad uterina mide mas de 8cm de longitud
Estadio II	T2	El tumor ha tomado el cuerpo y el cuello
Estadio III	T3	El tumor se ha extendido por fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera
Estadio IVA	T4	El tumor invade la mucosa de la vejiga o recto o se extiende por fuera de la pelvis verdadera
Estadio IVB	M1	Metástasis a distancia

### Clasificación FIGO 1988. Quirúrgica-Patológica:

Estadios FIGO	Grado de Diferenciación	Descripción
Estadio IA	G 1, 2 y 3	Tumor limitado al endometrio
Estadio IB	G 1, 2 y 3	Menos de la mitad del grosor del miometrio afectado
Estadio IC	G 1, 2 y 3	Más de la mitad del miometrio afectado
Estadio IIA	G 1, 2 y 3	Afectación de las glándulas endo-cervicales
Estadio IIB	G 1, 2 y 3	Invasión estromal cervical
Estadio IIIA	G 1, 2 y 3	Invasión de la serosa y/o anejos y/o citología
Estadio IIIB	G 1, 2 y 3	Metástasis vaginales
Estadio IIIC	G 1, 2 y 3	Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos
Estadio IVA	G 1, 2 y 3	Invasión vesical y/o de la mucosa intestinal
Estadio IVB		Metástasis a distancia, incluyendo ganglios intra-abdominales y/o regionales

### Grado de diferenciación histológico:

**G1:** 5% o menos de un tipo de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

**G2:** 6-50% de un tipo de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

**G3:** más de un 50 % de un tipo de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

### Aspectos anatómicos de interés:

El útero es un órgano muscular situado en la línea media y en la porción interior de la pelvis, entre la vejiga por delante y el recto, por detrás. Este órgano se divide en cuerpo que comprende las 2/3 partes y el cérvix que conforma el tercio inferior. Su porción superior es el fondo, y en la porción superior y lateral, a cada lado, se originan las trompas de Falopio.

La cavidad uterina está constituida por un órgano muco-membranoso (endometrio), que está formado por células columnares y conforman muchas glándulas tubulares que se extienden entre el estroma y el tejido muscular (miometrio). Este está constituido por fibras musculares y la cubierta serosa es la más externa que contacta con el peritoneo.

### **Vasos Linfáticos:**

El útero tiene varias redes linfáticas comunicantes que corren por la membrana mucosa y las capas musculares, serosa y subserosa; la última, recibe la linfa procedente de las demás y por consiguiente se convierte en el punto de origen de los troncos recolectores. Estos se originan en los bordes laterales del útero y se agrupan en tres pedículos principales.

- 1- El pedículo útero-ovárico el cual comienza por debajo de la trompa uterina y corre en el ligamento ancho hasta llegar al hilio del ovario, donde hay múltiples anastomosis con los vasos linfáticos del oviducto y del ovario, y de ahí siguen a los ganglios pre-aórticos y latero-aórticos, en el lado izquierdo y a los pre-sacrales y latero-sacrales en el derecho.
- 2- El pedículo ilíaco externo que contiene menor número de tronco y corre en dirección transversal hacia fuera, y terminan en los ganglios del grupo ilíaco externo.
- 3- El pedículo del ligamento redondo, compuesto por menor número de troncos que siguen el curso del ligamento redondo desde su inserción en el ligamento redondo desde su inserción en el fondo uterino hasta el canal inguinal y terminan en los ganglios superficiales de la región inguinal.

## **Anexo # 2. Anatomía Patológica**

### **Clasificación Histopatológica:**

- Endometrioide
  - Variantes con diferenciación escamosa
    - Vello-glandular
    - Secretorio
    - Con células ciliadas
- Seroso/papilar
- De células claras.
- Mucinoso.
- Carcinoma mixto
- Carcinoma de células escamosas.
- Carcinoma de células transicionales
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado.

## **Anexo # 3. Tratamientos Sistémicos**

### **Hormonoterapia**

En etapas I y II, el tratamiento hormonal con progestágenos o antiestrógenos no ha demostrado tener mayor eficacia que el grupo control en los diferentes estudios aleatorizados y no existen diferencias en términos de supervivencia global y libre de enfermedad entre ambos grupos. En el cáncer



endometrial avanzado, el tratamiento sistémico con hormonas es estrictamente con intención paliativa, y las respuestas obtenidas al tratamiento son generalmente parciales, con una duración promedio de las mismas de 3 a 6 meses y un tiempo de supervivencia global de 7 a 10 meses. La probabilidad de respuesta a los progestágenos (agente hormonal más usado) es mayor (y casi exclusiva) en aquellos tumores grado 1 o que tengan una alta expresión de receptores de progesterona y/o estrógeno, o si la enfermedad es recurrente, cuando el intervalo libre de enfermedad es prolongado, o si las metástasis son pulmonares. El tamoxifeno generalmente es inactivo en las pacientes en quienes los tumores se han convertido en resistentes a los progestágenos, y solo en menos de un 20% de las pacientes, tendrá algún nivel de actividad. Los análogos de LH-RH han sido empleados en la práctica clínica, y aunque aún hay varios ensayos clínicos en curso, los resultados parciales de los mismos, no demuestran un beneficio mayor que lo arrojado por los progestágenos.

## **Quimioterapia**

El buen pronóstico que generalmente tienen los adenocarcinomas endometriales no justifica como recomendación general, la aplicación de quimioterapia (QT), especialmente en las etapas tempranas. No obstante, en aquellas pacientes con muy alto riesgo de recidiva (con tipo histológico desfavorable -seroso o células claras-, invasión miometrial profunda y compromiso del espacio linfo-vascular, pudiera ser un sub-grupo de pacientes que se beneficie de la acción de la quimioterapia, si el estado general es bueno y no hay enfermedades concomitantes que contraindiquen la misma. El esquema de quimioterapia más usado es la combinación de platino con doxorubicina por seis ciclos.

En la etapa III, se ha demostrado en dos grandes estudios aleatorizados, que luego de una cirugía con una enfermedad residual menor de 2cm, el brazo que recibió quimioterapia con el esquema anteriormente planteado obtuvo una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) a 2 años, superior en un 13% y 11%, respectivamente, en comparación al otro grupo que recibió radioterapia sola.

En la enfermedad avanzada (EA), los agentes citotóxicos (cisplatino, carboplatino, paclitaxel, y doxorubicina) administrados en forma de monoterapia obtuvieron modestos índices de respuestas (21-36%), mientras que las combinaciones de éstos han incrementado estos índices hasta el 81%, pero con una relativa corta duración de éstas. La mediana de supervivencia en este tipo de pacientes es cercana a los 12 meses. El estado general es el más fuerte predictor de la supervivencia en este escenario. Su indicación fundamental es en aquellas pacientes con EA sintomática, grado 2-3 o metástasis diseminadas de gran volumen o en aquellas pacientes, en que falló la terapia hormonal, pero conservan un buen estado general. El otro grupo de pacientes que pudiera beneficiarse de la QT es aquel que presenta enfermedad metastásica limitada, susceptible de resección completa y sobretodo, si la SLE es mayor de 36 meses, aún, perteneciendo a algunos de los sub-tipos histológicos desfavorables. Las combinaciones de quimioterapia más usadas en la actualidad son la de cisplatino y doxorubicina, carboplatino-paclitaxel, ó el primer régimen más paclitaxel. Este último presenta un índice mayor de respuesta, pero con una mayor toxicidad.

## Esquemas de tratamientos sistémicos

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
<b>Quimioterapia</b>			
<b>PA</b> (ciclos cada tres semanas) x 6 ciclos			
Cisplatino	50mg/m <sup>2</sup> /d	IV (1 h. Inf.)	D 1
Doxorrubicina	60mg/m <sup>2</sup> /d	IV (Inf. Corta)	D 1
<b>TCp</b> (ciclos cada cuatro semanas) 6 ciclos			
Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup> /d	IV (3 hrs. Inf.)	D 1
Carboplatino	350mg/m <sup>2</sup> /d	IV (1 h Inf.)	D 1
<b>Hormonoterapia</b>			
Acetato de Megestrol	160mg/d	PO	Diario
Acetato de Medroxi-Progesterona	200mg/d	PO	Diario
Medroxiprogesterona	500-1000mg	IM	Semanal x 4 (inducción)
	500mg	IM	Mensual (mantenimiento)