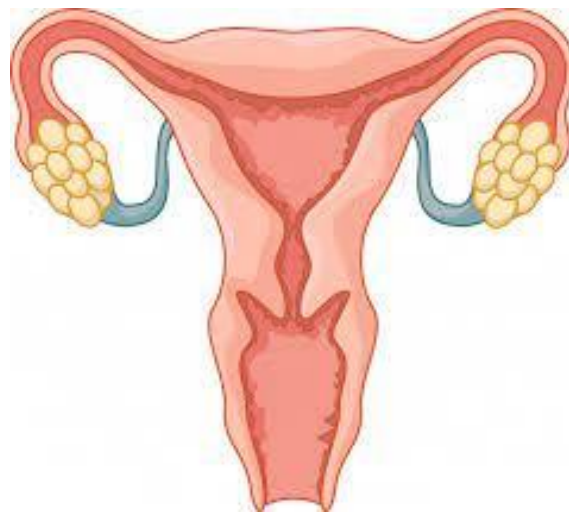




FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO



Elena García Bautista
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia



FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO

Alumna: Elena García Bautista

Departamento de Farmacología

Tutores: Estefanía Burgos Morón y Jose Manuel Calderón Montaña

Revisión bibliográfica

Sevilla, Junio 2021

RESUMEN

El cáncer de endometrio es el décimo cáncer más frecuente a nivel mundial y el segundo más frecuente a nivel ginecológico. Se divide en cuatro estadios en función de la diseminación del tumor, correspondiendo el estadio IV con la etapa de metástasis. Este cáncer presenta una tasa de supervivencia a 5 años del 90% en caso de estar localizado, mientras que en caso de metástasis es tan sólo del 17%.

El abordaje terapéutico del cáncer de endometrio localizado consiste en la extirpación del tumor y en caso de ser necesario, se administran radioterapia y/o quimioterapia adyuvantes. En caso de enfermedad metastásica el tratamiento consiste en la administración sistémica de fármacos, que pueden ser quimioterápicos, terapia dirigida o terapia hormonal.

La terapia de primera línea para el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico consiste en la administración combinada de dos quimioterápicos, Carboplatino y Paclitaxel, obteniéndose una supervivencia libre de progresión de 15 meses. La terapia hormonal también se considera de primera línea cuando la metástasis no es muy agresiva en pacientes con receptores hormonales activos.

Los quimioterápicos ocasionan gran número de efectos adversos al atacar a todas las células del cuerpo, por ello se ha introducido la terapia dirigida a biomarcadores donde los fármacos actúan directamente sobre las células cancerosas, evitando así gran número de efectos adversos.

Las principales líneas de investigación actuales se centran en inhibidores de puntos de control inmunitarios, en inhibidores de poli-(ADP)-ribosa polimerasa y en la combinación de fármacos ya utilizados. El futuro de estos ensayos es prometedor y se espera conseguir mejores datos de supervivencia por cáncer de endometrio.

Palabras clave: cáncer de endometrio, metástasis, quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 DEFINICIÓN.....	4
1.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS	5
1.3 DIGNÓSTICO	6
1.4 TIPOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	6
1.5 ESTADIOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	7
1.6 FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN.....	8
1.7 EPIDEMIOLOGÍA	10
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	13
4.1 TERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO LOCALIZADO	13
4.2 FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO	13
4.2.1 QUIMIOTERAPIA.....	14
4.2.2 TERAPIA DIRIGIDA	16
4.2.3 TERAPIA HORMONAL	20
4.3 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO	22
4.3.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	22
4.3.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.....	25
4.4 TERAPIAS EN ESTUDIO	31
5. CONCLUSIONES	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

El útero es un órgano hueco situado en la pelvis de la mujer que tiene aproximadamente la forma de una pera. Está formado por dos partes: el cuerpo del útero y el cuello uterino. En el cuerpo del útero encontramos dos capas principalmente: el miometrio, que es una capa muy gruesa de músculo situada en la parte externa y el endometrio (American Cancer Society, 2021a).

El endometrio es el revestimiento interno del útero, se trata de un órgano muscular hueco situado en la pelvis de la mujer cuyas funciones fisiológicas son la preparación para la implantación, el mantenimiento del embarazo en caso de fecundación y la menstruación en ausencia de embarazo. El endometrio tiene capa basal y funcional, esta última es sensible a las hormonas y se desprende de modo cíclico durante la menstruación de las mujeres en edad reproductiva (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a).

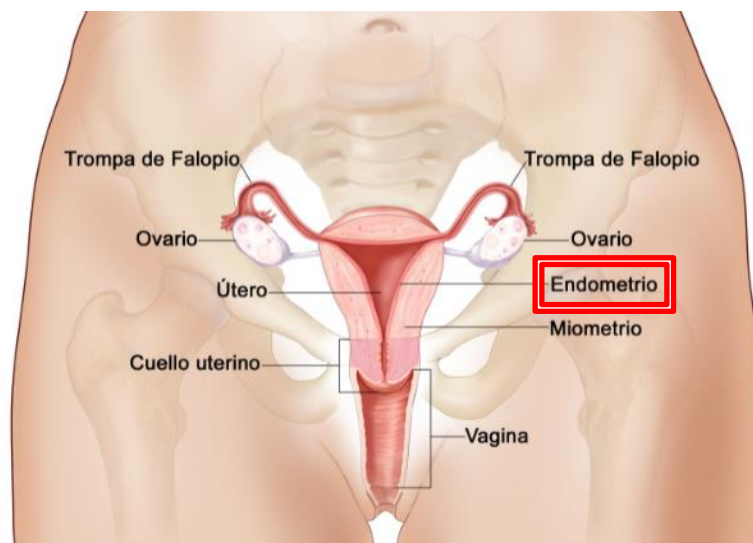


Figura 1. Aparato reproductor femenino (Instituto Nacional del cáncer, 2021a).

Para mantener el revestimiento endometrial en condiciones normales son necesarias dos hormonas que son el estrógeno y la progesterona. El estrógeno hace que el endometrio engrose para que pueda nutrir correctamente al embrión en caso de embarazo. Si no se produce embarazo, aumentan las cantidades de progesterona, y por el contrario, disminuyen las de estrógenos; esto da lugar a la expulsión del revestimiento del endometrio dando así lugar al flujo menstrual. Sin embargo, hay determinados factores y situaciones fisiológicas, que

conlleven a un aumento en la concentración de estrógeno, dando lugar a un aumento de los depósitos de esta hormona en el revestimiento endometrial. Independientemente de la causa, el engrosamiento del revestimiento supone el desprendimiento del tejido endometrial a través del conducto endocervical hacia la vagina, apareciendo un sangrado anormal. Por tanto, los cambios en las concentraciones de hormonas pueden producir hiperplasias endometriales (American Cancer Society, 2021a; Instituto Nacional del Cáncer, 2021a). La hiperplasia se define como un aumento en la producción normal de células de un órgano o tejido. Si la hiperplasia se origina como consecuencia de procesos precancerosos o por situaciones anormales, recibe el nombre de hiperplasia maligna o patológica; si por el contrario, aparece como consecuencia de la multiplicación normal de las células, la hiperplasia es fisiológica o benigna (MedlinePlus, 2021).

El concepto de cáncer hace referencia a una enfermedad caracterizada por la aparición de células que se multiplican y crecen sin control. Esta multiplicación descontrolada de células da lugar a la aparición de masas tumorales que pueden sustituir al tejido fisiológico del lugar donde se originan (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). En algunas ocasiones, las células cancerosas de un determinado tumor se diseminan a otro lugar del cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático, esta situación se conoce como metástasis. El nuevo tumor originado, presenta el mismo tipo de células cancerosas que el tumor de origen, recibiendo por tanto el mismo nombre.

Teniendo en cuenta esto, el cáncer de endometrio metastásico es aquel que se origina en otra parte del cuerpo, normalmente a órganos y tejidos del abdomen o a los pulmones, a partir de la diseminación de células tumorales del endometrio (American Cancer Society, 2021a).

1.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS

El cáncer de endometrio presenta una serie de signos y síntomas característicos entre los que destacan el sangrado vaginal fuera del periodo menstrual, el sangrado vaginal después de la menopausia, dificultad o dolor al orinar, dolor durante las relaciones sexuales o dolor en la zona pélvica. La aparición de cualquiera de ellos hace sospechar de cáncer de endometrio, por lo que tras identificarlos se hacen pruebas de diagnóstico (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a).

1.3 DIGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de cáncer de endometrio, normalmente se extraen muestras del tejido endometrial para posteriormente analizarlo al microscopio. Para la extracción de tejido se emplean principalmente uno de los tres siguientes mecanismos:

-Biopsia de endometrio: consiste en el raspado de tejido endometrial mediante un tubo delgado a través del cuello del útero.

-Dilatación y legrado: es una cirugía en la que se introduce una legra para extraer tejido uterino.

-Histeroscopia: consiste en la introducción de un histeroscopio en el útero. El histeroscopio es una herramienta en forma de tubo que contiene luz y una lente por la que se puede observar la cavidad. En ocasiones, el histeroscopio puede ir acompañado de un instrumento útil para la toma de muestras.

Otros procedimientos como una ecografía transvaginal, el examen físico de la zona o preguntar a la paciente sobre sus antecedentes de salud, pueden ayudar a establecer el diagnóstico (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a).

1.4 TIPOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

Se han descrito principalmente dos tipos de cáncer de endometrio en función de los tipos histológicos que se observan al microscopio: Tipo I y Tipo II.

El de Tipo I constituye el 80-90 % de los casos, siendo así el más común (American Cancer Society, 2021a). Estos tumores son adenocarcinomas (cáncer en las glándulas que revisten el útero) con o sin diferenciación escamosa (células planas y delgadas), normalmente bien diferenciados. Suelen estar causados por un exceso de estrógenos y por lo general no son muy agresivos. A este tipo pertenecen los cánceres en grados 1 y 2.

El cáncer de Tipo II constituye el 10-20 % de los casos (American Cancer Society, 2021a). Estas neoplasias pueden ser Carcinoma Seroso Papilar Uterino, un cáncer de crecimiento rápido, y el Carcinoma de Células claras, cuyas células se observan con un interior vacío a través de un microscopio. Dentro del Tipo II también se encuentra el Carcinosarcoma uterino, un tipo de cáncer que tiene características tanto de carcinosarcoma como de carcinoma endometrial, cuyas células están escasamente diferenciadas. El cáncer de endometrio tipo II suele ser más

agresivo y tiene mayor facilidad de propagación, por lo que tiene peor pronóstico. A este tipo pertenecen los cánceres en grado tres, escasamente diferenciados (American Cancer Society, 2021a; Black et al., 2018).

1.5 ESTADIOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Una vez diagnosticado el cáncer de endometrio, es importante realizar pruebas para ver si el tumor está localizado en el endometrio o si se ha diseminado a otras partes del cuerpo para poder así planificar el tratamiento más adecuado. En el proceso de estadificación, por lo general, se realiza una histerectomía donde se toman muestras de tejido de la zona que rodea al útero y posteriormente se analizan al microscopio para observar la presencia de signos de cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a).

Según la clasificación FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), en el cáncer de endometrio se diferencian cuatro estadios diferentes en función de la diseminación del tumor:

- Estadio I: el tumor solamente se encuentra en el útero. En función del grado de afectación del miometrio, se subdivide en Estadio IA y Estadio IB, siendo este el que afecta en mayor medida al miometrio.
- Estadio II: el tumor se disemina hacia el cuello uterino.
- Estadio III: el tumor afecta a la zona pélvica pero sin salir de esta. A su vez, este estadio se subdivide en estadio IIIA, IIIB, IIIC en función de la distancia a la que se ha diseminado el tumor, siendo esta menor del estadio A al C.
- Estadio IV: el tumor se disemina al resto del cuerpo. Se subdivide a su vez en estadio IVA y IVB en función de la distancia recorrida por el tumor, siendo mayor en el caso del estadio IVB (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Según el Sistema AJCC, que estadifica el cáncer de endometrio en función de la extensión del tumor (T), la propagación a los ganglios linfáticos adyacentes (N) y la propagación a sitios distantes (M); se considera cáncer de endometrio metastásico aquel que se encuentra en la etapa IVB de la clasificación FIGO descrita anteriormente. El Sistema AJCC pone de manifiesto que durante esta etapa, el cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos inguinales, a la zona anterior del abdomen, al pliegue del peritoneo o a otros órganos más alejados como pueden ser el hígado, los pulmones o los huesos (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

1.6 FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN

Existen ciertos factores, llamados factores de riesgo, que favorecen el desarrollo de cáncer de endometrio. Por el contrario, existen otros, llamados factores de protección que protegen al endometrio frente al cáncer. En la tabla 1 se exponen los factores de riesgo y protección para el desarrollo del cáncer de endometrio.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de endometrio, estudios demuestran que el número de casos de cáncer de endometrio en mujeres con sobrepeso es el doble que en mujeres con peso normal y el triple en mujeres con obesidad (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a; Raglan et al., 2019). Esto ocurre porque el tejido adiposo puede dar lugar a la producción de estrógenos mediante la transformación de otras hormonas como los andrógenos por acción de enzimas aromatasas. Por lo tanto, cuanto mayor cantidad de tejido adiposo posea una mujer, mayor será la producción de estrógenos por parte de este y mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio, ya que como se comenta en puntos anteriores, el desequilibrio hormonal aumenta el riesgo de desarrollar el cáncer. Además, este riesgo es superior en mujeres en etapa menopáusica, ya que sus ovarios dejan de producir estrógenos y progesterona, pero reciben estrógenos procedentes del tejido adiposo dando lugar a un gran desequilibrio hormonal (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a; Raglan et al., 2019). El riesgo durante la menopausia también puede verse incrementado por la administración de terapia a base de estrógenos para evitar los síntomas típicos de esta etapa. Para evitar que esto pase, se recomienda la administración de una progestina junto a la terapia con estrógenos. Esto explica que el uso de píldoras anticonceptivas o dispositivos intrauterinos con estrógeno + progesterona sea un factor de protección frente al cáncer de endometrio para aquellas mujeres que la toman, permaneciendo su efecto beneficioso hasta 10 años después de suspender su administración (American Cancer Society, 2021f).

Otro factor de protección es el embarazo, ya que durante esta etapa aumentan los niveles de progesterona, protegiendo así al endometrio. Por el contrario, la ausencia de embarazo durante la vida de la mujer, supone un factor de riesgo.

Otras situaciones como la presencia de tumores ováricos, el síndrome de ovario poliquístico, menarquía temprana y/o menopausia tardía también causan desajustes hormonales, siendo por tanto factores de riesgo.

Es importante conocer los hábitos alimenticios de la paciente, ya que las dietas ricas en grasas favorecen el desarrollo de sobrepeso y obesidad, favoreciendo por tanto la aparición de

cáncer. También cabe destacar que una vida saludable junto con la realización ejercicio físico de forma regular previene la aparición de cáncer de endometrio (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a).

Por último, se debe tener en cuenta los antecedentes tanto personales como familiares de la paciente. En cuanto a los antecedentes personales, aquellas mujeres que han padecido a lo largo de su vida cáncer de mama u ovario, o aquellas que han recibido radioterapia previamente en la zona pélvica presentan mayor riesgo de padecer también cáncer de endometrio. Además, hay que tener especial cuidado con aquellas pacientes que han recibido Tamoxifeno como tratamiento para el cáncer de mama, ya que este fármaco actúa como estrógeno en el endometrio. También se relaciona la hiperplasia endometrial con un elevado riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio, estando asociados en un 40% de los casos de carcinoma endometrial (Instituto Nacional del Cáncer, 2021a; Sorosky, 2012).

Desde el punto de vista de los antecedentes familiares, el riesgo de padecer cáncer de endometrio en una mujer con antecedentes familiares se encuentra en torno a un 3-50%. Hay varios síndromes hereditarios relacionados con el cáncer de endometrio, como son el Síndrome de Lynch, el Síndrome de Cowden y el Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

El cáncer de endometrio se relaciona principalmente con el Síndrome de Lynch. Este síndrome cursa con mutación en los genes reparadores del emparejamiento de bases (MMR), incluyendo MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM. Se trata de una herencia autosómica dominante que supone que la mujer presente en torno a un 25-50% de riesgo de padecer cáncer de endometrio. Además, este síndrome se relaciona con un aumento en el riesgo de padecer cáncer de ovario, cáncer colorrectal y gástrico. Normalmente el cáncer de endometrio desarrollado como consecuencia del Síndrome de Lynch suele tener buen pronóstico y mejora con tratamiento a base de inmunoterapia.

Por otro lado, Síndrome de Cowden que cursa con mutación en PTEN (gen supresor tumoral, que actúa paralizando la división celular), también se trata de una herencia autosómica dominante. La presencia de este síndrome en la mujer hace que el riesgo de padecer cáncer de endometrio sea de 5-28%. Además, aumenta el riesgo de padecer otros tipos de cáncer como los de mama, riñón, colon y tiroides (Instituto Nacional del Cáncer, 2021b; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

En último lugar, el Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, con mutación en genes BRCA 1/2 (genes que protegen de ciertos tipos de cáncer) también se relaciona con el cáncer de endometrio, sobre todo BRCA1. Esta herencia autosómica dominante supone que el riesgo de padecer cáncer de endometrio esté en torno a 3-5% (Instituto Nacional del Cáncer, 2021c; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

Factores de Riesgo	Factores de Protección
<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad - Terapia de estrógenos - Tumores ováricos - Síndrome de ovario poliquístico - Alimentación - Cáncer de mama/ovario - Tamoxifeno - Hiperplasia endometrial - Radioterapia en zona pélvica - Antecedentes familiares 	<ul style="list-style-type: none"> - Píldora anticonceptiva - DIU - Embarazo - Alimentación - Ejercicio físico

Tabla 1. Factores de riesgo y protección del cáncer de endometrio.

1.7 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de útero es la décima neoplasia más frecuente a nivel mundial y la segunda más frecuente de los cánceres ginecológicos por detrás del cáncer de cérvix. En 2018 la incidencia mundial fue de 0,0084 % con una tasa de mortalidad del 0,0018% (*Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales*, s. f.; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). Más del 90% de los cánceres de útero corresponden a cáncer de endometrio (*Uterine Cancer: Statistics | Cancer.Net*, s. f.)

En España el cáncer de endometrio constituye la cuarta neoplasia más frecuente en el género femenino, detrás del cáncer de pulmón, el colorrectal y el cáncer de mama. En 2018 se diagnosticaron 6784 nuevos casos, siendo la incidencia y la mortalidad del 0,0137% y 0,0036%, respectivamente (*Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales*, s. f.; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

En Estados Unidos, se estima que durante el año 2021 se diagnosticarán 65.570 nuevos casos y unas 12.490 mujeres fallecerán por cáncer de endometrio (American Cancer Society, 2021b).

La edad media de diagnóstico es de 63 años. Más del 90% de los casos diagnosticados tienen lugar en mujeres mayores de 50 años y solo un 4% se diagnostican antes de los 40 años. Esto indica que el cáncer de endometrio es principalmente una neoplasia de la etapa menopáusica de la mujer.

Alrededor del 80% de los casos se diagnostican en estadio I y suelen presentar una tasa de supervivencia a 5 años del 90%. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años disminuye al 68% en casos de diseminación regional o al 17% en casos de diseminación alejada (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

Se encuentran diferencias en la incidencia y mortalidad según el origen étnico, la incidencia es ligeramente mayor en mujeres de raza blanca, sin embargo la mortalidad es mayor en mujeres de raza negra. Esta diferencia puede deberse a un diagnóstico tardío donde la enfermedad se encuentre en un estadio avanzado ya que las características socioeconómicas suelen ser desfavorables en países donde prevalece la raza negra (Hill et al., 1996; Mäenpää J, 2020).

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer de endometrio, esto es debido principalmente al aumento de la esperanza de vida y el aumento de personas con obesidad en países desarrollados (*Uterine Cancer: Statistics | Cancer.Net*, s. f.; Wang et al., 2020).

2. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la farmacoterapia del cáncer de endometrio en su etapa metastásica. Además se diferencian aquellos tratamientos que se usan como terapia de primera línea del resto.

Como actualmente la enfermedad metastásica no tiene cura, otro de los objetivos de esta revisión es recopilar información sobre las terapias que están en estudio actualmente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en diversas páginas web oficiales de organizaciones sanitarias y especializadas en cáncer como American Cancer Society, Instituto Nacional del Cáncer, Sociedad Española de Oncología Médica y American Society of Clinical Oncology. De estas organizaciones se obtuvo información general sobre el cáncer y sobre el cáncer de endometrio de forma particular.

Para la obtención de información sobre la farmacoterapia y el tratamiento en general actual del cáncer de endometrio metastásico se utilizó la Guía de Neoplasias Uterinas de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) actualizada en Junio de 2021. La información sobre concreta de cada fármaco se obtuvo del Centro de Información de Medicamentos (CIMA).

Además, se realizó una búsqueda exhausta en Marzo y Abril de 2021 en la base de datos PubMed. Para ello, se utilizaron las siguientes palabras claves en el título o abstract: “endometrial cancer”, “metástasis”, “therapy”.

Para conocer los fármacos que se encuentran actualmente en ensayo clínico se realizó una búsqueda en Clinical Trials en Junio de 2021.

4. RESULTADOS

4.1 TERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO LOCALIZADO

El abordaje terapéutico del cáncer de endometrio varía en función del estadio que presente cada paciente, diferenciándose fundamentalmente en enfermedad localizada o diseminada. En caso de que la enfermedad esté localizada en el endometrio, se aborda la enfermedad mediante cirugía estirpando el tumor. Si la enfermedad se encuentra localizada en la zona pélvica o abdominal, la cirugía también permite la extirpación del tumor. El proceso quirúrgico denominado histerectomía abdominal total (TH) consiste en la extirpación del útero, que se combina frecuentemente con la Salpingooforectomía Bilateral (BSO) mediante la cual se extirpan los ovarios y las trompas de Falopio y, además, se realiza la disección de los ganglios linfáticos. En ambos casos la cirugía puede ir acompañada de radioterapia y/o quimioterapia adyuvantes (American Cancer Society, 2021c; National Comprehensive Cancer Network, 2021).

4.2 FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO

En caso de enfermedad metastásica, al estar el cáncer diseminado por varias zonas del cuerpo, el objetivo para tratar la enfermedad consiste en la aplicación de fármacos que lleguen a todas las masas tumorales, donde harán su acción deteniendo el crecimiento y propagación de las células cancerosas. Con este objetivo se administra Terapia Sistémica, que consiste en la administración de uno o varios fármacos de forma oral o intravenosa, con el fin de llegar a todas las células cancerosas presentes en el cuerpo para eliminarlas o detener su crecimiento. El tratamiento sistémico puede ser con quimioterápicos, con hormonas o mediante terapias dirigidas, y será el tratamiento para el cáncer de endometrio metastásico. La terapia sistémica puede ir acompañada en algunas ocasiones de radioterapia paliativa o de cirugía, aunque no suele ser lo más frecuente, ya que el tumor no está localizado en una única zona.

El abordaje terapéutico del cáncer de endometrio metastásico dependerá de la situación de cada paciente, y del tipo de metástasis que presente, pudiendo ser esta aislada o alejada. En caso de que el paciente presente metástasis alejada, se debe diferenciar entre la metástasis alejada de bajo grado, que es asintomática y presenta receptores hormonales positivos; de la metástasis alejada de alto grado, que por el contrario es sintomática. En el caso de la de bajo grado, el abordaje terapéutico consiste en la administración de terapia sistémica con quimioterápicos o bien con terapia hormonal. En caso de que la metástasis sea de alto grado,

el tratamiento consiste en la administración de terapia sistémica con quimioterápicos acompañada o no de Radioterapia paliativa (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

A continuación, se describen los distintos grupos de fármacos empleados en el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico.

4.2.1 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en la administración sistémica por vía oral o intravenosa de un fármaco. El fármaco circula por todo el organismo pudiendo llegar a las diferentes localizaciones donde se encuentran las masas tumorales. Los fármacos frecuentemente utilizados en el tratamiento del cáncer son citotóxicos, es decir, actúan inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas por distintos mecanismos, como pueden ser bloqueando la división y reproducción celular o alterando el metabolismo de la célula. (American Cancer Society, 2021d; González et al., 2012).

La quimioterapia se suele administrar siguiendo unos ciclos en los que tras la administración de una dosis, le suceden varios días o semanas sin tratamiento para que las células no cancerosas puedan recuperarse de los efectos secundarios (American Cancer Society, 2021d). En el caso del cáncer de endometrio metastásico se usan principalmente cuatro familias de quimioterápicos en función del mecanismo de acción.

- Agentes Alquilantes:

Los Agentes Alquilantes actúan impidiendo la reproducción celular al formar enlaces covalentes entre sus grupos alquilos y las bases nitrogenadas del ADN, de esta forma producen enlaces cruzados tanto intercatenarios como intracatenarios. Estos enlaces impiden la síntesis de ADN, ARN y proteínas, a consecuencia de esto la célula muere (González et al., 2012). El primer fármaco alquilante usado en el tratamiento del cáncer de endometrio es el Cisplatino, pero actualmente Cisplatino prácticamente ha sido sustituido por Carboplatino ya que este presenta mejor perfil de toxicidad. Ambos fármacos pueden causar graves efectos secundarios como neutropenia, aumento del riesgo de infecciones, ototoxicidad, alteraciones renales, trombocitopenia y anemia (Oncohealth Institute, 2021). Sin embargo, Cisplatino se relaciona con los efectos adversos más graves, que son toxicidad renal y neurológica (Pérez Valderrama et al., 2016).

Estos fármacos derivados del Platino administrados por vía intravenosa constituyen la base del tratamiento del cáncer de endometrio metastásico en combinación con otros fármacos. Constituyen la terapia sistémica de elección en el cáncer de endometrio metastásico en combinación con otros fármacos como antimitóticos y anticuerpos monoclonales. Pueden ser usados en monoterapia como tratamiento de segunda línea en casos en los que el tratamiento de primera línea no sea efectivo o esté contraindicado (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Además de los derivados de Platino, también se usa otro agente alquilante que es Ifosfamida, perteneciente a la familia de las mostazas nitrogenadas. Este fármaco se usa tanto en monoterapia como en combinación con derivados de platino o con agentes antimitóticos como terapia de segunda línea en el tratamiento de carcinosarcomas. Se administra por vía intravenosa y su principal efecto adverso es que genera urotoxicidad, además presenta otros efectos adversos como son alopecia, leucopenia y trombocitopenia (Barton et al., 1990; *Vademecum IQB*, 2021)

- Antimitóticos:

Los fármacos antimitóticos desarrollan su acción citotóxica mediante la estabilización de los microtúbulos uniéndose a la beta-tubulina, de esta manera se evita la formación del huso mitótico. Al no formarse el huso mitótico, se detiene la fase de mitosis o división celular interrumpiendo así el crecimiento de las células, entre ellas las cancerosas, de forma que se evita que el tumor siga creciendo (Castro et al., 2013)

Los antimitóticos utilizados en el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico son Paclitaxel y Docetaxel, si bien el más usado actualmente es Paclitaxel ya que Docetaxel es considerado como fármaco de categoría 2B por su perfil de reacciones adversas (Castro et al., 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Paclitaxel constituye en combinación con Caboplatino el tratamiento de elección en el cáncer de endometrio metastásico. Paclitaxel al igual que Docetaxel, pueden usarse como terapia de segunda línea en combinación con otros fármacos o en monoterapia.

Estos fármacos se administran por infusión intravenosa y entre sus reacciones adversas destaca la mielosupresión, principalmente en Docetaxel, cuya gravedad depende de la dosis. Además, presenta otras reacciones como alopecia, neurotoxicidad, arritmias cardíacas, mialgias e hipotensión (Castro et al., 2013).

- Antibióticos Antraciclínicos:

Por otro lado están los antibióticos antraciclínicos, estos fármacos alteran la doble hélice de ADN mediante la inhibición de Topoisomerasa II, enzima que actúa separando las cadenas de ADN para su replicación. Además, generan radicales libres y actúan como intercalantes. En este grupo se encuentra el fármaco Doxorubicina, o su versión mejorada en cuanto a perfil farmacocinético, Doxorubicina liposomal que mejora la estabilidad de Doxorubicina (Escobar et al., 2003).

Doxorubicina se administra por vía intravenosa y se utiliza como terapia de segunda línea tanto en combinación con otros fármacos como en monoterapia. Por otro lado, Doxorubicina liposomal se usa en monoterapia como tratamiento de segunda línea.

Los principales efectos secundarios de Doxorubicina son sepsis, septicemia, mielosupresión, leucopenia, neutropenia, anorexia, cardiomiopatía, náuseas, vómitos y alopecia (CIMA, 2021).

- Fármacos antitopoisomerasa I:

Los fármacos inhibidores de Topoisomerasa I impiden la replicación del ADN inhibiendo a Topoisomerasa. Esta enzima permite la separación de las cadenas de ADN, por lo que su inhibición provoca que la célula no pueda seguir multiplicándose, consiguiendo de esta manera su muerte y por tanto, la reducción del tumor (You y Gao, 2019).

Dentro de esta familia se usa Topotecán en monoterapia como segunda línea del tratamiento del cáncer de endometrio. Este fármaco se administra por infusión intravenosa y sus principales reacciones adversas son anemia, leucopenia y trombocitopenia (Vennepureddy et al., 2015).

4.2.2 TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida es el escalón más reciente incluido en la terapia del cáncer de endometrio, de hecho, algunos de los fármacos actualmente utilizados siguen en ensayos clínicos e investigadores siguen estudiando para poder utilizar nuevas vías de tratamiento en base a esta terapia (American Cancer Society, 2021c).

Esta terapia consiste en la administración de fármacos que actúan de forma selectiva sobre los genes mutados en cada tipo de cáncer, las proteínas que sintetizan o bien sobre el entorno

que rodea el tumor. Sus principales objetivos son bloquear o destruir las señales liberadas por los genes mutados para evitar que las células se dividan, impedir que la vida de la célula sea demasiado longeva y eliminar las células cancerosas.

Los fármacos utilizados suelen ser Anticuerpos monoclonales y fármacos de moléculas pequeñas. Los anticuerpos monoclonales suelen administrarse por vía intravenosa y actúan en la superficie del tumor o en el entorno que le rodea impidiendo la diseminación de las células cancerosas. Por otro lado, los fármacos de moléculas pequeñas suelen administrarse por vía oral y actúan impidiendo la multiplicación y diseminación de las células del tumor (American Society of Clinical Oncology, 2019).

En general, esta terapia suele presentar menos efectos secundarios que la quimioterapia ya que actúa de forma más selectiva sobre las células tumorales. Su eficacia aún está en estudio y parece ser que consigue respuestas duraderas (O'Malley y Calo, 2021).

Actualmente son varios los fármacos o combinaciones de estos que se están usando como terapia dirigida en el cáncer de endometrio, siendo estos Trastuzumab, Bevacizumab, Temozolomida, Everolimus, Lenvatinib, Pembrolizumab, Nivolumab, Larotrectinib, Entrectinib y Dostarlimab cuyas características se detallan a continuación (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Trastuzumab, Bevacizumab, Pembrolizumab, Nivolumab y Dostarlimab son anticuerpos monoclonales humanizados, que son proteínas artificiales creadas mediante la unión de pequeñas proteínas de ratón a proteínas humanas.

➔ TERAPIA DIRIGIDA A BIOMARCADORES

- Anticuerpos monoclonales:

Trastuzumab se une a los receptores de la proteína HER2 para evitar los efectos de su sobreexpresión. Esta proteína es el factor de crecimiento epidérmico humano 2, que favorece el crecimiento de células tumorales haciendo que el cáncer sea más agresivo (Valabrega et al., 2007). La administración de Trastuzumab es de especial interés en aquellas pacientes con cáncer de endometrio metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2. El tratamiento con Trastuzumab combinado con Carboplatino y Paclitaxel forma el tratamiento de primera línea en casos de carcinoma seroso recurrente positivo para HER-2 (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Entre sus reacciones adversas destacan infecciones, disfunción cardíaca, neutropenia y efectos adversos a nivel del pulmón (CIMA, 2021).

Por otro lado, Bevacizumab, usado tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, forma parte del tratamiento de segunda línea del cáncer de endometrio metastásico. Este anticuerpo monoclonal actúa inhibiendo la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a sus receptores mediante su unión al factor, reduciendo así la vascularización del tumor. Es por tanto, un fármaco antiangiogénico (Garcia et al., 2020). Sus reacciones adversas más frecuentes son hematológicas como neutropenia, gastrointestinales como hemorragia rectal y estomatitis, hipertensión, tromboembolismo venoso y neuropatía sensorial periférica (CIMA, 2021).

-Inhibidores de quinasas:

Los fármacos Lenvatinib, Larotrectinib y Entrectinib pertenecen al grupo de fármacos denominados como inhibidores de quinasas, que son enzimas que activan a sus sustratos mediante fosforilación. Estos fármacos inhiben el factor de crecimiento epidérmico vascular (VEGFR) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) evitando así la angiogénesis y el desarrollo del tumor (Rolfo et al., 2015). Tienen actividad en aquellos tumores con fusión de TRK (receptores de tropomiosina quinasa) positivos. Estas fusiones de TRK aparecen por reordenamientos tanto intracromosómicos como intercromosómicos que dan lugar a la expresión de una oncoproteína que provoca la activación de quinasa independientemente del ligando dando lugar a oncogénesis (Doebele et al., 2020; Hong et al., 2020). Lenvatinib se usa en combinación con el anticuerpo monoclonal Pembrolizumab y tanto Larotrectinib como Entrectinib se usan en monoterapia (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Estos fármacos presentan buen perfil de toxicidad, siendo sus efectos adversos más frecuentes fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, tos, estreñimiento, anemia y aumento de la aspartato aminotransferasa (Doebele et al., 2020).

-Inhibidores de mTOR:

Temsirolimus y Everolimus son inhibidores selectivos de la diana de la rapamicina (mTOR) que controla la división celular, deteniendo así el ciclo celular de células tumorales. Además, posee otro efecto antitumoral adicional, al inhibir la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Yuan et al., 2009). Ambos se usan como terapia de segunda línea del cáncer de endometrio, Temsirolimus como monoterapia y Everolimus combinado con inhibidores de Aromatasa (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos son neutropenia, trombocitopenia, anemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, exantema y alteraciones gastrointestinales (CIMA, 2021).

→ INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia consiste en la administración de fármacos que ayudan al sistema inmune de la persona a reconocer las células cancerosas para facilitar así su eliminación. Los fármacos utilizados como inmunoterapia en el cáncer de endometrio se engloban dentro de la familia de Inhibidores de puestos de control inmunitarios.

Los puestos de control son proteínas del sistema inmunitario que necesitan ser activadas o desactivadas para desencadenar una respuesta inmunitaria. Normalmente estos puntos de control se utilizan para evitar que el sistema inmune ataque a células normales del organismo. Sin embargo, hay ocasiones en las que las células cancerosas hacen uso de esos puestos de control evitando así el ataque por parte del sistema inmune (American Cancer Society, 2021e).

De todos los fármacos usados como inmunoterapia Pembrolizumab fue el primer fármaco aprobado en 2017 por la FDA como terapia dirigida para el cáncer de endometrio metastásico (FDA, 2021a). Desde entonces, se han ido descubriendo paulatinamente el resto de fármacos hasta llegar al más actual que es Dostarlimab, aprobado por la FDA en Abril de 2021 (FDA, 2021b).

Los fármacos utilizados actualmente como Inmunoterapia son Pembrolizumab, Nivolumab, Lenvatinib y Dostarlimab.

Pembrolizumab actúa como anti-muerte programada 1 (PD-1), bloqueando el receptor de PD-1 (proteína de las células T que contribuye en las respuestas inmunitarias) en aquellos tumores positivos para el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). La unión del PD-L1 con PD-1, expresada en células T del tumor, conlleva a su inactivación y por tanto se evita la citólisis tumoral mediada por células T, efecto completamente indeseado ya que no se lleva a cabo la destrucción endógena del tumor (Ott et al., 2017). Este anticuerpo se usa en monoterapia en pacientes con tumores con deficiencia en la reparación de errores del ADN (dMMR) o bien en combinación con Lenvatinib, un inhibidor de quinasas, en pacientes con cáncer de endometrio metastásico con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Su uso en monoterapia causa reacciones adversas como anemia, hipotiroidismo, disminución del apetito, cefalea, alteraciones gastrointestinales, disnea y tos (CIMA, 2021).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor receptor PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos, además provoca un aumento en la respuesta de Linfocitos-T (Green et al., 2020). Se usa en monoterapia para cáncer de endometrio metastásico dMMR

recurrente (National Comprehensive Cancer Network, 2021) causando algunos efectos adversos como fatiga, erupciones, purito y alteraciones gastrointestinales (CIMA, 2021; Green et al., 2020).

El último anticuerpo monoclonal aprobado en Abril de 2021, Dostarlimab, actúa mediante el mismo mecanismo de acción que Nivolumab, es decir, es antagonista de receptor de PD-1 y aumenta la respuesta de linfocitos T. Este fármaco presenta especial actividad frente al cáncer con dMMR. Entre sus reacciones adversas más frecuentes se encuentran anemia, alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, infección del tracto urinario, mialgia, tos y prurito (Markham, 2021).

A pesar de que la terapia dirigida presentan resultados de efectividad iguales o superiores a la terapia tradicionalmente usada, estos fármacos se usan como segunda línea porque no son rentables debido a su elevado coste (Ackroyd et al., 2021).

4.2.3 TERAPIA HORMONAL

La terapia hormonal es un tipo de tratamiento que evita el crecimiento del cáncer dependiente de hormonas interviniendo en el mecanismo de acción de las mismas (Instituto Nacional del Cáncer, 2021). En el caso del cáncer de endometrio metastásico, esta terapia se usa cuando la metástasis es alejada de bajo grado, que es asintomática y presenta receptores hormonales positivos, interviniendo en la vía del receptor de estrógeno/receptor de progesterona; además esta terapia también es útil en aquellas mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad (National Comprehensive Cancer Network, 2021). A pesar de presentar una serie de ventajas frente a los quimioterápicos, ya que las hormonas son más económicas, menos tóxicas y de más fácil administración, la quimioterapia es el tratamiento estándar en la mayoría de pacientes con cáncer de endometrio avanzado (Lee et al., 2014). La terapia hormonal solamente es tratamiento de primera línea en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos en los que la metástasis no está muy diseminada (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Los fármacos más usados en este régimen son las progestinas (Acetato de Medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol), aunque también se usan otros como los Inhibidores de Aromatasa, Tamoxifeno o Fulvestrant (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

- Progestinas:

Las progestinas son formas sintéticas de la hormona sexual progesterona que tiene acción antiestrogénica, es por ello que se usan en el cáncer de endometrio en los que hay exceso de estrógenos. La respuesta conseguida mediante progestinas no es muy elevada y es poco duradera, siendo mayor en aquellos tumores receptores de progesterona positivos. Estos fármacos se administran por vía oral y entre sus efectos adversos más frecuentes destacan edema y aumento del apetito que conlleva a un aumento de peso, además, aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, siendo este riesgo mayor a dosis superiores (Lee et al., 2014).

- Inhibidores de Aromatasa:

Los inhibidores de Aromatasa son una serie de fármacos entre los que destacan Letrozol y Anastrozol, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la transformación de algunas hormonas en estrógenos por acción de la enzima aromatasa en el tejido adiposo. De esta forma, se evita la llegada de estrógenos al endometrio en aquellas mujeres que no tienen ovarios o cuyos ovarios han dejado de fabricar estrógenos, es por ello que el principal uso de estos fármacos es en mujeres menopáusicas. Entre sus efectos secundarios destacan cefalea, mialgias, artralgia, osteoporosis, fiebre y náuseas (Bogliolo et al., 2016).

- Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERMs):

Tamoxifeno y Fulvestrant, son moduladores selectivos del receptor alfa de estrógenos, actuando en este caso como antagonistas de receptores de estrógenos y estimulando la expresión de receptores de progesterona. Estos fármacos se unen a los receptores de estrógenos evitando que los mismos se unan y ejerzan su acción negativa frente al cáncer de endometrio. Se pueden usar combinados con progestinas o en monoterapia. A pesar de que ambos presentan el mismo mecanismo de acción y la misma efectividad, el que se suele usar es Tamoxifeno porque la evidencia de sus estudios es mayor, utilizándose entonces Fulvestrant en aquellos casos en los que se genera resistencia a Tamoxifeno. Ambos se administran por vía oral y sus efectos secundarios más frecuentes son síntomas típicos de la menopausia como sofocos, sequedad vaginal, insomnio y desgaste óseo (Emons et al., 2020; MedlinePlus, 2021).

4.3 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO METASTÁSICO

El abordaje terapéutico del cáncer de endometrio metastásico puede dividirse en tratamiento de primera línea, aquel aceptado como tratamiento inicial; o tratamiento de segunda línea, utilizado en casos en los que el tratamiento de primera línea no ha resultado ser lo suficientemente eficaz. En la tabla 2 se muestran los distintos regímenes terapéuticos de primera y segunda línea para el cáncer de endometrio metastásico.

4.3.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

En el caso del cáncer de endometrio metastásico el tratamiento de elección consiste en la combinación de dos o más fármacos, ya que se ha demostrado que la terapia combinada reduce la incidencia a cinco años de recidivas en comparación con aquellas terapias que usan un único quimioterápico, por lo que siempre que sea posible, la combinación de dos o más fármacos será de elección (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

El tratamiento por excelencia del cáncer de endometrio consiste en la combinación de Carboplatino + Paclitaxel, un agente alquilante y un antimitótico respectivamente. También, una triple terapia añadiendo al régimen anterior un anticuerpo monoclonal, esta terapia sería Carboplatino + Paclitaxel + Trastuzumab (Miller et al., 2020; National Comprehensive Cancer Network, 2021).

En aquellos casos en los que la paciente presente receptores hormonales positivos, la terapia hormonal también será tratamiento de primera línea.

La principal ventaja de la terapia combinada de estos regímenes es que se consigue una acción sinérgica promoviendo la muerte celular mediante mecanismos de acción diferentes.

→ Combinaciones de Carboplatino:

- Carboplatino + Paclitaxel

Este régimen de quimioterápicos es la terapia estándar de elección en el cáncer de endometrio metastásico ya que con él se consigue la máxima supervivencia libre de progresión (15 meses) y supervivencia general (25 meses) con el menor número de efectos adversos posibles, entre los que destacan fiebre neutropénica, neuropatía sensorial, trombocitopenia, vómitos y diarrea (Bestvina y Fleming, 2016; Miller et al., 2020; Pectasides et al., 2008)

Carboplatino se administra cada cuatro semanas por vía intravenosa bajo la supervisión de un profesional sanitario. La dosis de Carboplatino se calcula mediante la ecuación de Calvert [Dosis total (mg) = AUC objetivo x (FG + 25 años)], que tiene en cuenta los valores de tasa de filtración glomerular y el área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo. El AUC objetivo de Carboplatino cuando se administra de forma combinada con Paclitaxel es de 5-6 mg/ml*h (Miller et al., 2020)

Paclitaxel se administra una dosis de 175-250 mg/m² por infusión intravenosa de duración de 1 a 3 horas, cada 21 días (Miller et al., 2020).

- Carboplatino + Paclitaxel + Trastuzumab

Esta terapia es de especial interés en aquellas pacientes con carcinosarcoma metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2 (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

El hecho de añadir Trastuzumab aumenta la supervivencia libre de progresión en 8 meses con respecto al régimen Carboplatino + Paclitaxel en pacientes HER2+, siendo la supervivencia promedio y la seguridad similares a las de la doble terapia (Fader et al., 2018; Gray y Argáez, 2020).

La administración de Carboplatino y Paclitaxel es igual a la descrita anteriormente para la doble terapia, mientras que la pauta de administración recomendada de Trastuzumab es de 8 mg/kg como dosis de inicio y 6 mg/kg como dosis de mantenimiento cada tres semanas (CIMA, 2021).

→ Terapia Hormonal

- Progestinas

Las progestinas más utilizadas son Acetato de Medroxiprogesterona y Acetato de Megestrol, y en algunas ocasiones también se usa un dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU).

Acetato de medroxiprogesterona puede administrarse tanto por vía oral como por vía parenteral, siendo la posología habitual de 200-100 mg al día por vía oral (Tate Thigpen et al., 1999). Por otro lado, la forma de administración más habitual de Acetato de Megestrol es por vía oral, a una dosis de 160 mg al día (Pautier et al., 2017). La tasa de respuesta conseguida con ambos regímenes es similar, siendo más efectivos cuanto más diferenciado esté el tumor y en aquellos casos en los que el receptor de progesterona sea positivo (Lee et al., 2014).

- Progestinas + Tamoxifeno

Como la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión obtenida con Progestinas en monoterapia es baja, se ha comprobado que la administración de Acetato de Medroxiprogesterona o Acetato de Megestrol semanales alternados con Tamoxifeno diario, mejora tanto la supervivencia general como libre de progresión y la duración de la respuesta. Este aumento es debido a que el Tamoxifeno evita la regulación negativa de los receptores de progesterona, haciendo así que estén activos para su unión a las progestinas.

Por lo tanto, los regímenes de Acetato de Medroxiprogesterona/Tamoxifeno o Acetato de Megestrol/Tamoxifeno alternados son de elección en la terapia hormonal (Lee et al., 2014).

- Tamoxifeno

Por su parte, el Tamoxifeno también puede ser empleado en monoterapia administrándose de 20 a 40 mg al día por vía oral (CIMA, 2021), actuando en este caso como antagonista de estrógenos y estimulando la expresión de receptores de progesterona (Emons et al., 2020).

- Inhibidores de Aromatasa: Letrozol y Anastrozol

Estos fármacos al igual que el resto de terapia hormonal solo se usan en casos en los que la metástasis no es muy agresiva. Se ha observado respuesta en casos de cáncer de endometrio localizado, reduciendo el grosor del endometrio, pero la calidad de evidencia no es demasiado alta en los estudios realizados para cáncer de endometrio metastásico (Bogliolo et al., 2016; Gao et al., 2014; National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Se administran por vía oral de forma diaria a una dosis de 1-3 mg durante un periodo de tiempo aproximado de 28 días (Bogliolo et al., 2016).

- Fulvestrant

Fulvestrant se usa en aquellos casos en los que las células cancerosas generan resistencia al tratamiento con Tamoxifeno (Emons et al., 2020). A pesar de que ambos tienen la misma efectividad, se prefiere usar Tamoxifeno ya que hay mayor evidencia en sus estudios (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Se administra por vía intramuscular a una dosis de 250 mg cada 4 semanas, obteniendo peor respuesta que con Tamoxifeno aunque presenta buena tolerabilidad por parte de los pacientes (Emons et al., 2013).

4.3.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

En este apartado se engloban todos aquellos fármacos o combinación de fármacos que presentan menor efectividad que los anteriormente descritos, o bien, aquellos cuyo perfil de toxicidad y reacciones adversas sea superior a los de primera línea.

➔ Combinaciones con Agentes Alquilantes

- Carboplatino + Docetaxel

Esta terapia combinada de Carboplatino + Docetaxel se administra de igual forma que Carboplatino + Paclitaxel en aquellos pacientes en los que Paclitaxel está contraindicado (National Comprehensive Cancer Network, 2021). La tasa de respuesta tumoral frente al régimen Carboplatino + Docetaxel es menor que la observada para Carboplatino + Paclitaxel. Además, este régimen da lugar a mayor número de reacciones adversas, siendo algunas de estas neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia de grado 3-4, diarrea de grado 3-4 y neurotoxicidad de grado 3 (Nomura et al., 2010).

- Cisplatino + Doxorrubicina

El régimen Cisplatino + Doxorrubicina es de segunda línea porque a pesar de tener un perfil de eficacia similar al del régimen de Carboplatino + Paclitaxel, presenta peores datos de toxicidad. En los estudios aparecen más casos de leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia y síntomas gastrointestinales, además, también aparecen casos de infarto de miocardio. (Nomura et al., 2010)

La forma de administración de Cisplatino es igual a la de Carboplatino y Doxorrubicina se administra por vía intravenosa a una dosis de 30-60 mg/m² cada 21 o 28 días (CIMA, 2021).

- Carboplatino + Doxorrubicina + Paclitaxel

El régimen formado por Carboplatino, Doxorrubicina y Paclitaxel no es muy usado hoy en día por la gran toxicidad que presenta, solo se usa en algunas ocasiones en las que la enfermedad está muy avanzada o con recaídas, siempre que alguno de los regímenes anteriores no sean efectivos o estén contraindicados (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

- Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab

Este régimen se usa en casos en los que aparece una sobreexpresión del VEGF, diana del Bevacizumab. Al combinar el anticuerpo monoclonal con los dos quimioterápicos se consigue

una acción sinérgica. Esta combinación de fármacos presenta mayor SLP supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que el régimen de elección (Carboplatino + Paclitaxel), aunque no es un aumento significativo, pero sí presenta una mayor tasa de control de la enfermedad a los 6 meses. Sin embargo, no se considera régimen de elección ya que presenta mayor número efectos adversos cardiovasculares graves como eventos tromboembólicos y casos de hipertensión de grado elevado (Lorusso et al., 2019). Por tanto, este régimen se usa en casos de enfermedad avanzada y recaídas (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Bevacizumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 15 mg/kg combinándolo con 6-8 ciclos de dosis estándar de Carboplatino + Paclitaxel (Lorusso et al., 2019).

- Cisplatino + Ifosfamida

La combinación de estos dos fármacos se usa como terapia de segunda línea en caso de carcinosarcoma endometrial. Si bien, actualmente prácticamente está en desuso por el perfil de reacciones adversas que presenta, siendo las más frecuentes neutropenia y neuropatía periférica (Lorusso et al., 2014)

- Ifosfamida + Paclitaxel

Este régimen se usa como terapia de segunda línea en caso de carcinosarcoma endometrial metastásico. Ifosfamida se administra por vía intravenosa los días 1-3 a una dosis de 1,6 mg/m² y Paclitaxel también se administra por vía intravenosa a una dosis de 135 mg/m² el día 1. Este régimen se repite cada 3 semanas. El efecto adverso más frecuente de este régimen es neutropenia y también se ha observado neuropatía periférica en algunos casos. Generalmente presenta buena eficacia y tolerabilidad (Menczer, 2015).

➔ Combinación de terapia dirigida + terapia hormonal

- Everolimus + Letrozol

La combinación de estos dos fármacos, un inhibidor de mTOR y un inhibidor de aromatasa respectivamente, se usa en aquellos casos en los que está alterada la vía PI3K/AKT/mTOR y no se obtiene respuesta con la terapia de primera línea. Al administrar estos fármacos en combinación, se obtiene una respuesta sinérgica frente al cáncer de endometrio (Slomovitz et al., 2015).

La combinación de 10 mg/día de Everolimus y 2,5 mg/día de Letrozol da lugar a buenas tasas tanto de beneficio clínico como de respuesta objetiva (Slomovitz et al., 2015).

→ Quimioterápicos en monoterapia

- Cisplatino

Cisplatino fue uno de los primeros fármacos citotóxicos usados en el tratamiento del cáncer de endometrio, si bien, actualmente está prácticamente en desuso como monoterapia debido a su perfil de reacciones adversas. Puede causar graves efectos secundarios como neutropenia, aumentando así el riesgo de infección; ototoxicidad, alteraciones renales, trombocitopenia y anemia. (Cisplatino - Oncohealth Institute, s. f.)

- Carboplatino

Carboplatino se empieza a usar como sustituto de Cisplatino, ya que su perfil de toxicidad no es tan agresivo, llevando a cabo el mismo mecanismo de acción. A pesar de su seguridad, se usa normalmente en terapia combinada con otros quimioterápicos para potenciar su efecto. (Van Wijk et al., 2003)

- Doxorubicina

La Doxorubicina como monoterapia se usa en algunos casos de forma paliativa en aquellos pacientes en los que la enfermedad ha progresado tras recibir Carboplatino y Paclitaxel. No es muy efectiva, presenta un nivel medio de actividad y su principal efecto secundario es la aparición de anemia en la mayoría de los pacientes. (Moreira et al., 2018)

- Doxorubicina liposomal

Esta modificación de Doxorubicina para aumentar su estabilidad, se administra mediante infusión intravenosa a una dosis de 40 mg/m². Presenta baja actividad frente al cáncer de endometrio metastásico y algunas reacciones adversas como síndrome de mano-pie y disfunción cardíaca, que son más evidentes a dosis superiores. (Escobar et al., 2003)

- Paclitaxel

Paclitaxel se usa normalmente en combinación con otros fármacos para aumentar su actividad, si bien, en algunos casos en los que el paciente no responde a la terapia de elección, puede usarse en monoterapia. La dosis administrada de Paclitaxel en monoterapia es de 210 mg/m² mediante infusión intravenosa (Hirai et al., 2004).

- Paclitaxel unido a albúmina

Este régimen se usa como sustituto en pacientes con hipersensibilidad a Paclitaxel en los que la prueba cutánea de hipersensibilidad (Prick test) es negativa, pero no sería sustituto de Paclitaxel en caso que la prueba sea positiva (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

- Topotecán

Este fármaco inhibidor de Topoisomerasa se administra por infusión intravenosa durante 5 días seguidos cada 3 semanas y sus principales efectos adversos son anemia, leucopenia y trombocitopenia. Consigue un bajo porcentaje de respuestas en pacientes con cáncer de endometrio metastásico pero presenta una tasa de estabilidad de la enfermedad moderada (Holloway, 2003; Vennepureddy et al., 2015).

- Ifosfamida

Ifosfamida se usa como terapia de segunda línea en caso de carcinosarcoma endometrial. La eficacia de Ifosfamida en monoterapia es inferior a la observada en combinación con Paclitaxel. La posología habitual de Ifosfamida es de 5 mg/m² cada 3 o 4 semanas (Menczer, 2015; National Comprehensive Cancer Network, 2021).

→ Combinaciones de terapias dirigidas

- Lenvatinib/Pembrolizumab

El régimen Lenvatinib/Pembrolizumab, un inhibidor de quinasas y un anticuerpo monoclonal anti muerte programada respectivamente, fue aprobado en 2019 por la FDA para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado que no es MSI-H o dMMR en aquellos pacientes en los que la enfermedad ha progresado tras la administración de terapia (Gómez-Raposo et al., 2021).

La pauta de administración aprobada para la combinación de estos fármacos es de 20 mg/día de Lenvatinib por vía oral y 200 mg cada 3 semanas de Pembrolizumab por vía intravenosa. Con este régimen se obtiene buena actividad tumoral con efectos adversos manejables (Makker et al., 2020).

A pesar de mejorar la supervivencia y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) con respecto a la terapia de elección (Carboplatino + Paclitaxel) en casos de cáncer con MSI-H, este régimen no es de primera línea porque su coste no es rentable (Ackroyd et al., 2021).

→ Terapia dirigida en monoterapia

- Bevacizumab

Este anticuerpo monoclonal antiangiogénico se usa en monoterapia en pacientes que han progresado tras haber recibido quimioterapia citotóxica (Bevacizumab - Chemocare, s. f.; National Comprehensive Cancer Network, 2021)

- Temezirolimus

Este fármaco inhibidor selectivo de mTOR se administra por vía intravenosa a una dosis de 25 mg. A pesar de ser bien tolerado y presentar pocos efectos adversos, la efectividad que se consigue con Temezirolimus es muy baja en el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico (Emons et al., 2016).

- Pembrolizumab

Pembrolizumab en monoterapia, como anticuerpo monoclonal anti-muerte programada 1 en casos de cáncer de endometrio con MSI-H o dMMR, presenta una tasa de respuesta objetiva del 49% siendo esta duradera y un perfil de toxicidad manejable. Se administra a una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (Green et al., 2020; Ott et al., 2017).

- Nivolumab

Se utiliza en casos de cáncer con microsatélites estables y positivos en ligando para el receptor de muerte programada (PD-L1). Este fármaco se administra mediante infusión intravenosa a una dosis de 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada cuatro semanas. Con este fármaco se consigue una tasa de respuesta del 23% (Green et al., 2020).

- Larotrectinib o Entrectinib

Larotrectinib y Entrectinib, inhibidores selectivos del receptor de quinasa (TRK), se administran por vía oral a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 28 días, dando lugar a una respuesta duradera (Doebele et al., 2020, Hong et al., 2020).

- Dostarlimab

Este anticuerpo monoclonal con actividad anti PD-1 se administra por vía intravenosa siguiendo la siguiente posología: 500 mg cada 3 semanas durante los primeros cuatro ciclos, seguido de 1000 mg cada 6 semanas durante el resto de ciclos (CIMA, 2021; Markham, 2021).

Este fármaco consigue una tasa de control de la enfermedad del 57,7%, siendo la SLP de aproximadamente 8 meses (Green et al., 2020).

<p>TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA</p>	<p>→ Combinaciones de Carboplatino</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatino + Paclitaxel - Carboplatino + Paclitaxel + Trastuzumab <p>→ Terapia hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progestinas - Progestinas + Tamoxifeno - Tamoxifeno - Inhibidores de Aromatasa - Fulvestrant
<p>TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA</p>	<p>→ Combinaciones con Agentes Alquilantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatino + Docetaxel - Cisplatino + Doxorrubicina - Cisplatino + Doxorrubicina + Paclitaxel - Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab - Cisplatino + Ifosfamida - Ifosfamida + Paclitaxel <p>→ Combinaciones de Terapia Dirigida + Terapia Hormonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Everolimus + Letrozol <p>→ Quimioterápicos en monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Carboplatino - Doxorrubicina - Doxorrubicina liposomal - Paclitaxel - Paclitaxel unido a albúmina - Topotecán - Ifosfamida <p>→ Combinaciones de Terapia dirigida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenvatinib + Pembrolizumab <p>→ Terapia dirigida en monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Temezolimumab - Pembrolizumab - Nivolumab

	<ul style="list-style-type: none"> - Larotrectinib o Entrectinib - Dostarlimab
--	--

Tabla 2. Cuadro resumen de la farmacoterapia del cáncer de endometrio metastásico.

4.4 TERAPIAS EN ESTUDIO

Actualmente los estudios se centran principalmente en combinaciones de fármacos ya utilizados, así como en la terapia a base de inhibidores de puntos de control inmunitarios (inmunoterapia) e inhibidores de PARP (poli-(ADP)-ribosa polimerasa) (*Search of: Endometrial Cancer Stage IV - List Results - ClinicalTrials.gov*, s. f.; Wang et al., 2020).

La enzima PARP se encarga de reparar daños en el ADN de las células. Al inhibir esta enzima, se evita la reparación del ADN de las células cancerosas, provocando así la muerte celular. Algunos de las terapias en estudio con inhibidores de PARP son: Avelumab en monoterapia para el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico con MSS, MSI-H y POLE mutado, y, Avelumab en combinación con Talazoparib o con Axitinib para el tratamiento de cáncer de endometrio metastásico con MSS (*Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib and Avelumab/Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov*, s. f.). También se estudió el fármaco Rucaparib para su uso como terapia de mantenimiento en cáncer de endometrio. (Instituto Nacional del Cáncer, 2021; Miller et al., 2021; *Rucaparib versus terapia de mantenimiento con placebo en el cáncer de endometrio metastásico y recidivante - Vista de texto completo - ClinicalTrials.gov*, s. f.).

Por otro lado, los puntos de control son proteínas elaboradas por algunos tipos de células como las cancerosas y las del sistema inmunitario que evitan que la respuesta inmunitaria sea muy elevada. Al inhibir estas proteínas, se facilita la destrucción de células cancerosas por linfocitos T. En este grupo encontramos anticuerpos monoclonales como Durvalumab, Tremelimumab y Sacituzumab (American Cancer Society, 2021; Miller et al., 2021). Algunos ensayos avalan la efectividad del anticuerpo monoclonal Durvalumab en cáncer de endometrio metastásico con dMMR (deficientes en la reparación de errores), actuando como anti ligando 1 de muerte programada (Antill et al., 2021). Además, se está estudiando la administración combinada de Durvalumab y Tremelimumab junto a radioterapia (*Durvalumab*,

Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov, s. f.). Por su parte, Sacituzumab Gavitecan fue aprobado en 2020 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y actualmente se encuentra estudio para ampliar su uso en otros cánceres como el de endometrio (*A Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Endometrial Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov, s. f.*). Sacituzumab Govitecan es un conjugado de un anticuerpo y un quimioterápico dirigido contra el antígeno de superficie celular del trofoblasto 2 (Trop-2) (Syed, 2020). Además, también está en estudio otro conjugado anticuerpo-fármaco, en este caso, Ttrastuzumab-Deruxtecan, dirigido específicamente a los tumores que sean HER-2 (factor de crecimiento epidérmico humano 2) positivos (*A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov, s. f.*).

Otra línea de investigación interesante se centra en la combinación de Levonorgestrel intrauterino y Metformina para pacientes obesas con cáncer de endometrio ya que se observa una reducción de peso (Ravi et al., 2021).

5. CONCLUSIONES

1. El cáncer de útero es una patología común en la humanidad ya que su incidencia lo sitúa entre los diez cánceres más frecuentes a nivel mundial. De todos los casos diagnosticados de cáncer de útero, más del 90% son cáncer de endometrio, por lo que es el subtipo más común de cáncer de útero.
2. El cáncer de endometrio es una patología asociada principalmente a la edad ya que la mayoría de los casos diagnosticados pertenecen a mujeres en edad menopáusica. Además, otro factor que aumenta notablemente su aparición es la presencia de obesidad.
3. El abordaje terapéutico mediante cirugía del cáncer de endometrio localizado hace que la enfermedad tenga buen pronóstico y su tasa de supervivencia sea elevada, aproximadamente del 90%. Sin embargo, en casos de enfermedad metastásica, no existe un tratamiento eficaz que la elimine completamente, por ello su tasa de supervivencia disminuye drásticamente en torno al 17%.
4. La combinación de Carboplatino + Paclitaxel forma el régimen de elección para el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico ya que presenta niveles adecuados de efectividad y toxicidad.
5. La terapia hormonal a base de progestinas, Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERMs) o Inhibidores de Aromatasa será terapia de primera línea en pacientes en las que la metástasis no esté muy diseminada y presenten receptores hormonales positivos.
6. La terapia dirigida ha surgido a raíz de los graves efectos adversos que ocasionaban los quimioterápicos, consiguiendo que el fármaco vaya directamente a las células tumorales. A pesar de que algunas de las nuevas terapias dirigidas, como el régimen Lenvatinib + Pembrolizumab, presentan resultados de efectividad iguales o superiores al régimen Carboplatino + Paclitaxel, su elevado coste hace que no sean rentables y se usen como terapia de segunda línea.
7. Las investigaciones y ensayos clínicos actuales se centran principalmente en inhibidores de puntos de control inmunológicos e inhibidores de PARP, esperándose resultados prometedores.

6. BIBLIOGRAFÍA

- A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309>
- A Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Endometrial Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251416?term=Sacituzumab&draw=2&rank=3>
- Ackroyd SA, Huang ES, Kurnit KC, Lee NK. Pembrolizumab and lenvatinib versus carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: A Markov analysis. Gynecol Oncol. 2021; 21.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021a. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/acerca/que-es-cancer-de-endometrio.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021b. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/acerca/estadisticas-clave.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021c. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/tratamiento/por-etapa.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021d. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021e. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/tratamiento/inmunoterapia.html>
- American Cancer Society [en línea]. 2021f. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- American Society of Clinical Oncology [en línea]. 2019. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del>

[c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/terapias-personalizadas-y-dirigidas/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida](#)

- Antill Y, Kok P-S, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6): e002255.
- Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib and Avelumab/Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912572?cond=Endometrial+Cancer+Stage+IV&draw=2>
- Barton C, Buxton EJ, Blackledge G, Mould JJ, Meanwell CA. A phase II study of ifosfamide in endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990; 26 Suppl:S4-6.
- Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *Oncologist*. 2016; 21(10): 1250-9.
- Black JD, Roque DM, Gold LI, Santin AD. Future directions and new targets in endometrial cancer. En: Muggia F, Santin AD, Oliva E, editores. *Uterine Cancer, Screening, Diagnosis and Treatment*. 2ª ed. USA: Springer; 2018. p.258-270.
- Bogliolo S, Gardella B, Dominoni M, Musacchi V, Cassani C, Zanellini F, et al. Effectiveness of aromatase inhibitors in the treatment of advanced endometrial adenocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293: 701-8.
- Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabañas GI, Ramió Montero E, Álvarez Méndez A, De Castro Chivato R, et al. Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel. *Farm Hosp*. 2013; 37(2): 88-94.
- CISPLATINO | Oncohealth Institute [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.oncohealth.eu/es/area-paciente/cancer/informacion-soporte-paciente/informacion-general/tratamiento/quimioterapia/listado-farmacos/cisplatino>
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 271-82.
- Durvalumab, Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [en línea]. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277482?term=Durvalumab&cond=Endometri+al+Cancer+Stage+IV&draw=2&rank=1>

- Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: A janus-headed drug [en línea]. *Cancers (Basel)*. 2021; 12(9): 25-35.
- Emons G, Kurzeder C, Schmalfeldt B, Neuser P, De Gregorio N, Pfisterer J, et al. Temsirolimus in women with platinum-refractory/resistant ovarian cancer or advanced/recurrent endometrial carcinoma. A phase II study of the AGO-study group (AGO-GYN8). *Gynecol Oncol*. 2016; 140(3): 450-6.
- Escobar PF, Markman M, Zanotti K, Webster K, Belinson J. Phase 2 trial of pegylated liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003; 129(11): 651-4.
- Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2044-2051.
- FDA: Food & Drug Administration [en línea]. [Consultado en Junio 2021a]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cancer-treatment-any-solid-tumor-specific-genetic-feature>
- FDA: Food & Drug Administration [en línea]. [Consultado en Junio 2021b]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-discovers-first-edition-fda-approvals-jemperli-dostarlimab-gxly-adults-mismatch-repair-deficient>
- Gao C, Wang Y, Tian W, Zhu Y, Xue F. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014; 134(1): 190-5.
- Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [en línea]. Vol. 86, *Cancer Treat Rev*. 2020; 86: 102-17.
- Gómez-Raposo C, Merino Salvador M, Aguayo Zamora C, García de Santiago B, Casado Sáenz E. Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 161: 103-306.
- González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp*. 2012; 36(5): 368-73.
- Gray C, Argáez C. Trastuzumab Combination and Monotherapy for HER2 Advanced Recurrent Uterine or Endometrial Cancer: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. 2020.

- Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020; 40: 1-7.
- Hill HA, Eley JW, Harlan LC, Greenberg RS, Barrett RJ, Chen VW. Racial differences in endometrial cancer survival: The black/white cancer survival study. Obstet Gynecol. 1996; 88(6): 919-26.
- Hirai Y, Hasumi K, Onose R, Kuramoto H, Kuzuya K, Hatae M, et al. Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium: Japanese Multicenter Study Group. Gynecol Oncol. 2004; 94(2): 471-6.
- Holloway RW. Treatment options for endometrial cancer: Experience with topotecan. Gynecol Oncol. 2003; 90(3): S28-33.
- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 531–540.
- IFOSFAMIDA EN VADEMECUM IQB [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i006.htm>
- Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. 2021a. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/uterino/pro/tratamiento-endometrio-pdq#_374_toc
- Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. 2021b. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sindrome-de-cowden>
- Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. 2021c. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sindrome-de-cancer-de-mama-y-ovario-hereditario>
- Instituto Nacional del Cáncer. Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/topic_topfifteen.pdf
- Lee WL, Yen MS, Chao KC, Yuan CC, Ng HT, Chao HT, et al. Hormone therapy for patients with advanced or recurrent endometrial cancer. J Chin Med Assoc. 2014; 77(5): 221-6.
- Lenvatinib (Lenvima) – Drug information | Chemocare [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/lenvatinib.aspx>

- Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol.* 2019; 155(3): 406-12.
- Lorusso D, Martinelli F, Mancini M, Sarno I, Ditto A, Raspagliesi F. Carboplatin-paclitaxel versus cisplatin-ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(7): 1256-61.
- Mäenpää J. Epidemiology, Risk Factors and Prevention for Endometrial Cancer. En: Mirza MR, editor. *Management of Endometrial Cancer.* Dinamarca: Springer; 2020. 64-67.
- Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 2981-92.
- Markham A. Dostarlimab: First Approval. *Drugs* [en línea]. 2021 [Consultado en Junio 2021];1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40265-021-01539-5>
- Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. [en línea]. 2021 [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>
- Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinosarcoma. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2015; 16(53).
- Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020; 38(33): 3841-50.
- Miller RE, Lewis AJ, Powell ME. PARP inhibitors and immunotherapy in ovarian and endometrial cancers. *Br J Radiol.* 2021.
- Moreira E, Paulino E, Ingles AH, Fontes Dias MS, Saramago M, Lino da Silva FM, et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). 2018; 35(20).
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms (versión 3.2021) . [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
- Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial

- carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol*. 2010; 5(6): 833-840.
- O'Malley DM, Calo CA. *Progress in Gynecologic Cancers with Antibody Drug Conjugates*. Vol. 23, *Current Oncology Reports*. Springer; 2021.
 - Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2535-41
 - Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, Pectasides E, Sykiotis C, Koumarianou A, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(2): 250-4.
 - Pérez Valderrama B, Corral J, Ana J, Casas Fernández De Tejerina M. Neurotoxicidad por quimioterapia. *SEOM* [en línea]. 2016 [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo6.pdf>
 - Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int. J. Cancer*; 2019; 145(7): 1719-30.
 - Ravi RD, Kalra J, Srinivasan R, Bagga R, Jain V, Suri V, et al. A Randomized Clinical Trial of Levonorgestrel Intrauterine System with or without Metformin for Treatment of Endometrial Hyperplasia without Atypia in Indian Women. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021; 22(3): 983-9.
 - Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(11): 1493-500.
 - Rucaparib versus terapia de mantenimiento con placebo en el cáncer de endometrio metastásico y recidivante - Vista de texto completo - *ClinicalTrials.gov* [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617679?cond=Endometrial+Cancer+Stage+IV&draw=2&rank=2>
 - Search of: Endometrial Cancer Stage IV - List Results - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Endometrial+Cancer+Stage+IV&term=&cntry=&state=&city=&dist>

- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [en línea]. 2019. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [en línea]. 2020. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=3>
- Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(8): 930-6.
- Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2 PART 1): 383-97.
- Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs*. 2020; 80(10): 1019-25.
- Uterine Cancer: Statistics | Cancer.Net [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>
- Útero: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración [en línea]. 2020. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19263.htm
- Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2007; 18(6): 977-84.
- Van Wijk FH, Lhommé C, Bolis G, Di Palumbo VS, Tumolo S, Nooij M, et al. Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Eur J Cancer*. 2003; 39(1): 78-85.
- Vennepureddy A, Atallah J-P, Terjanian T. Role of Topotecan in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Literature. *World J Oncol*. 2015; 6(5): 429-436.
- Wang Q, Peng H, Qi X, Wu M, Zhao X. Targeted therapies in gynecological cancers: a comprehensive review of clinical evidence. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. 2020; 5(137): 1-34.
- You F, Gao C. Topoisomerase Inhibitors and Targeted Delivery in Cancer Therapy. *Curr Top Med Chem*. 2019; 19(9): 713-29.
- Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebwohl D. Targeting tumorigenesis: Development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* [en línea]. 2009 [Consultado en Mayo 2021]; 2(45): 1756-8722.